

B11



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 416 373 A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 90116088.7

⑮ Int. Cl. 5: C07D 233/64, A61K 31/415,
C07D 233/90, C07K 7/00

⑯ Anmeldetag: 22.08.90

⑰ Priorität: 04.09.89 CH 3192/89
12.07.90 CH 2336/90

Merzhauserstrasse 159A
W-7800 Freiburg im Breisgau(DE)

Erfinder: Ramuz, Henri, Prof. Dr.

Rheinparkstrasse 3

CH-4127 Birsfelden(CH)

Erfinder: Stadler, Heinz, Dr.

Waldhofstrasse 37

CH-4310 Rheinfelden(CH)

Erfinder: Wostl, Wolfgang, Dr.

Im Strick 2

W-7889 Grenzach-Wyhlen(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.03.91 Patentblatt 91/11

⑰ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

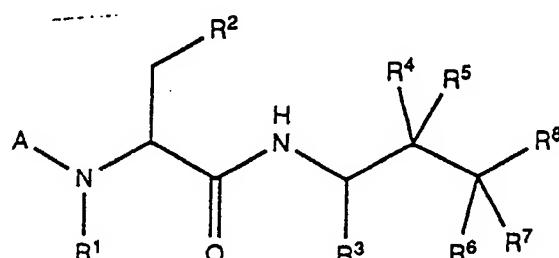
⑰ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

⑰ Vertreter: Kellenberger, Marcus, Dr. et al
Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

⑰ Erfinder: Branca, Quirico, Dr.
Lenzgasse 2
CH-4056 Basel(CH)
Erfinder: Neidhart, Werner, Dr.

⑰ Aminosäurederivate.

⑰ Die Verbindungen der Formel

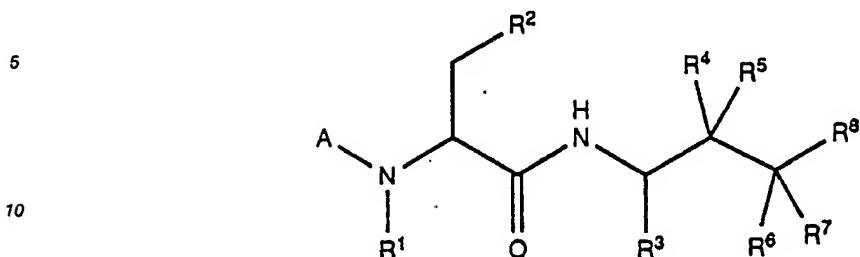


EP 0 416 373 A2

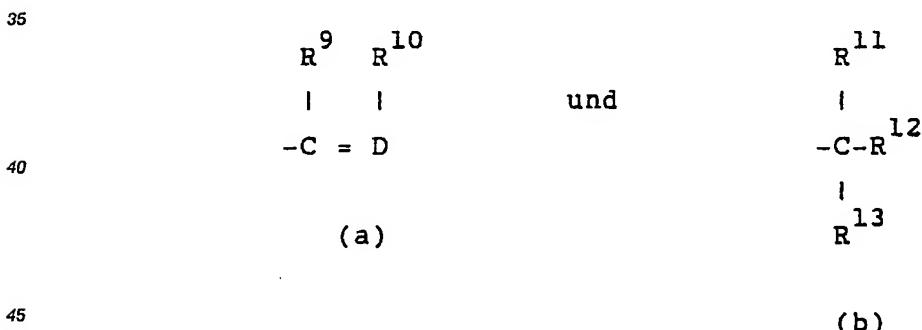
worin A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon hemmen die Wirkung des natürlichen Enzyms Renin und können demnach in Form pharmazeutischer Präparate bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwendet werden. Sie können nach verschiedenen, an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

AMINOSÄUREDERIVATE

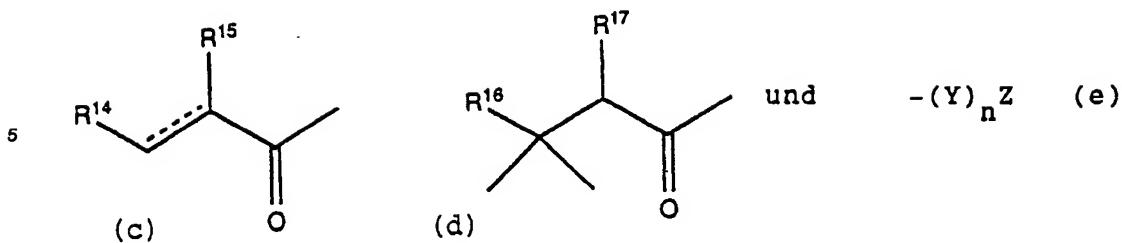
Die vorliegende Erfindung betrifft Aminosäurederivate. Im speziellen betrifft sie Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



worin R¹ Wasserstoff oder Methyl, R² Aethyl, Propyl, Isopropyl, Thioalkyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-
 15 Jodimidazol-4-yl, 5-Cyanimidazol-4-yl, N-Methylimidazol-2-yl, N-Methylimidazol-4-yl, C-methyliertes
 Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl, N-substituiertes Imidazol-2-yl, N-substituiertes Imidazol-4-yl,
 Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thien-2-yl, Aethoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, t-Butoxycar-
 bonylmethyl, Benzyloxycarbonylmethyl oder t-Butoxy, R³ Isobutyl, Cyclohexylmethyl, substituiertes Cyclo-
 20 hexylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0] heptyl-
 methyl, Cycloalkylalkylthiomethyl, 1,3-Dithiolan-2-ylmethyl, 1,3-Dithian-2-ylmethyl, Halobenzyl oder Benzyl,
 R⁴ Wasserstoff und R⁶ Wasserstoff oder Alkyl und R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy,
 gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcar-
 bonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcar-
 25 bonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H
 oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy, oder R⁵
 Amino oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes
 Amino und R⁷ Hydroxy, Amino, unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutz-
 30 gruppe substituiertes Amino oder Azido oder R⁵ und R⁷ zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe
 geschütztes Hydroxy, oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷
 Fluor, oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, unter physiologischen Bedingungen
 leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor
 oder zusammen Oximino oder eine Oxogruppe, R⁸ Hydroxymethyl, Alkylhydroxymethyl, Cycloalkylhydrox-
 35 ymethyl, Cycloalkylaminomethyl, Cycloalkylcarbonyl, oder eine der Gruppen



oder R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl und A eine der Gruppen



bedeuten, worin D eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom, R⁹ Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, oder R⁹ und R¹⁰ zusammen mit den beiden sie verbindenden Atomen, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkenyl oder Heterocycloalkenyl, R¹¹ Wasserstoff oder Alkyl und R¹² und R¹³ unabhängig voneinander je Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder die Gruppe

15 $-\text{CH}_2\text{-X-R}^{18}$ (f)

oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl oder Heterocycloalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass, falls R¹¹ Alkyl bedeutet, R¹² und R¹³ ebenfalls Alkyl bedeuten, die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung bedeuten kann, R¹⁴ und R¹⁶ je Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und R¹⁵ und R¹⁷ je Wasserstoff, Alkoxy carbonylalkyl, 20 Alkyl carbonylalkyl, Cycloalkyl carbonylalkyl, Heterocycloalkyl carbonylalkyl, Aryl carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkoxy carbonyl hydroxyalkyl, Alkyl carbonyl hydroxyalkyl, Cycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Heterocycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Aryl carbonyl hydroxyalkyl, Aminocarbonyl hydroxyalkyl, substituiertes Aminocarbonyl hydroxyalkyl, Dialkoxy phosphoroxyalkyl, Diphenyloxy phosphoroxyalkyl, 25 Arylalkyl, Alkoxy carbonyl amino, Arylalkoxy carbonyl amino, Alkylthio alkyl, Alkylsulfinyl alkyl, Alkylsulfonyl alkyl, Cycloalkylsulfonyl alkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, substituiertes Phenylsulfonyl alkyl, substituiertes Aminocarbonyloxy, Amino alkyl carbonyl alkyl, substituiertes Amino alkyl carbonyl alkyl, Heterocycloalkyl carbonyloxy, Guanidinium-methylsulfonat, substituiertes Amino alkyl sulfonyl alkyl oder substituiertes Amino sulfonyl alkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass R¹⁵ nicht Alkoxy carbonyl amino oder Arylalkoxy carbonyl amino bedeuten kann, wenn R¹⁴ Phenyl, Halophenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, Benzyl, α -Naphthyl, 30 Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von gegebenenfalls N- und/oder α -methyliertem Phenylalanin, Halophenylalanin, Cyclohexylalanin, Thienylalanin, Furylalanin, Pyridylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin, α -Naphthylalanin, Homophenylalanin oder 2-Hydroxy-3-amino-4-phenylbuttersäure, Z Wasserstoff, Acyl oder 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl, n die Zahl 0 oder 1, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe -NH- und R¹⁸ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkyl carbonyl, Aryl carbonyl oder Arylalkyl carbonyl bedeuten, mit den Massgaben, dass

35 (i) falls R⁴ und R⁵ je Wasserstoff und R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy, gegebenenfalls durch Amino, Monoalkyl amino, Dialkyl amino, Alkanoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkyl carbonyloxy oder eine O-Schutzgruppe oder zusammen eine cyclische O-Schutzgruppe bedeuten, dann A die Gruppe (c), worin R Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und/oder R Cycloalkyl sulfonyl alkyl, Cycloalkyl alkyl sulfonyl alkyl, substituiertes Phenylsulfonyl alkyl, substituiertes Aminocarbonyl alkyl, Amino alkyl carbonyl alkyl, substituiertes Aminocarbonyl alkyl, substituiertes Amino alkyl sulfonyl alkyl oder substituiertes Amino sulfonyl alkyl bedeuten, die Gruppe (d) oder (e) bedeutet, worin n die Zahl 0 oder Y Thienylalanin, Furylalanin oder Pyridylalanin und/oder Z 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl und/oder R² Thio alkyl, N-substituiertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes Imidazol-4-yl und/oder R³ substituiertes Cyclohexylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0]heptylmethyl, Cycloalkyl alkyl thiomethyl, 1,3-Dithiolan-2-ylmethyl oder 1,3-Dithian-2-ylmethyl und/oder R⁸ Hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeuten,

40 (ii) falls R⁴ und R⁵ Wasserstoff, R⁶ Amino und R⁷ Hydroxy, Amino oder Azido oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor oder zusammen eine Oxogruppe oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷ Fluor bedeuten, dann R⁸ die Gruppe (a) oder (b) bedeutet,

45 (iii) falls R⁸ Hydroxymethyl, Alkyl hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeutet, dann R⁴ und R⁵ je Wasserstoff und R⁶ und R⁷ je Hydroxy bedeuten, oder falls R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl bedeuten, dann R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ Hydroxy bedeuten, und

50 (iv) falls R⁸ Cycloalkylaminomethyl bedeutet, dann R¹⁵ von Alkylthio alkyl, Alkylsulfinyl alkyl, Alkylsulfonyl alkyl, substituiertem Amino alkyl sulfonyl alkyl oder substituiertem Amino sulfonyl alkyl verschieden ist, in

Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen.

Diese Verbindungen sind neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften 5 aus.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze als solche und zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser Verbindungen, ferner diese enthaltende Arzneimittel und die Herstellung solcher Arzneimittel, sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der 10 Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bzw. bei der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Die nachstehenden Definitionen der in der vorliegenden Beschreibung verwendeten allgemeinen Ausdrücke besitzen ihre Gültigkeit unabhängig davon, ob die fraglichen Ausdrücke allein oder in Kombination aufscheinen.

15 Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "Alkyl" bedeutet geradkettige und verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-8, vorzugsweise 1-4, Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkoxy" bedeutet Alkyläthergruppen, worin der Ausdruck "Alkyl" die obige Bedeutung hat, wie Methoxy, Aethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Iso butoxy, sec.-Butoxy, t-Butoxy und dergleichen. Der 20 Ausdruck "Cycloalkyl" bedeutet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 3-8, vorzugsweise 3-6, Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkanoyl" bedeutet den Säurerest einer geradkettigen oder verzweigten Alkansäure mit 1-8, vorzugsweise 1-4, Kohlenstoffatomen, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, Isovaleryl und dergleichen. Der Ausdruck "Heterocycloalkyl" betrifft in ähnlicher Weise gesättigte, 3-8-gliedrige, vorzugsweise 5- oder 6-25 gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoffreste, in welchen eine oder zwei Methylengruppen durch ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls durch Alkyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl oder Alkylcarbonyloxy substituierte Stickstoffatome ersetzt sind, wie Pyridinyl, Pyrazinyl, N-Benzylpyrazinyl, Morpholinyl, N-Methylpyridinyl, N-Benzylmorpholinyl und dergleichen. Der Ausdruck "Cycloalkenyl" betrifft einen ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3-8, vorzugsweise 3-6, Kohlenstoffatomen, wie 1-Cyclohexenyl, 1,4-30 Cyclohexadienyl und dergleichen. Der Ausdruck "Heterocycloalkenyl" betrifft in ähnlicher Weise ungesättigte, 3-8-gliedrige, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoffreste, in welchen eine oder zwei Methylengruppen durch ein oder zwei Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls durch Alkyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl oder Alkylcarbonyloxy substituierte Stickstoffatome ersetzt sind, wie Dihydropyran, Dihydropyridyl, Dihydrothienyl und dergleichen. Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet einen gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylcarbonylamino, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder Nitro ein- oder mehrfach substituierten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6-14 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl, α - oder β -Naphthyl, Indenyl, Anthryl oder Phenanthryl und dergleichen. Der Ausdruck "Heteroaryl" bezeichnet einen gegebenenfalls an einem Stickstoffatom durch Alkyl, Phenyl oder Phenylalkyl und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen 40 durch Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Phenylalkoxy oder Oxo substituierten und teilweise gesättigten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, in welchem ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein bis zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wie Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyl, β -Carbolinyl oder ein benzanneliertes cyclopenta-, 45 cyclohexa- oder cyclohepta-anneliertes Derivat davon, z.B. 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Imidazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzylxyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2-indolyl, 1-Benzyl-3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 4-Hydroxy-2-chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzoxazolyl, 2-Benzthiazolyl, Benz[e]indol-2-yl, β -Carbolin-3-yl und dergleichen. Der Ausdruck "Arylalkyl" bezeichnet geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Arylgruppen ersetzt sind, wie Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, α - oder β -Naphthylmethyl, 2-Phenyläthyl, 3-Phenyl-2-propyl, 4-Phenyl-3-butyl, 2- (α - oder β -Naphthyl)äthyl, 3- α -Naphthyl-2-propyl, 4- α -Naphthyl-3-butyl und dergleichen, wobei der aromatische Rest jeweils wie oben angegeben ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Ausdruck "N-substituiertes Imidazol-2-yl" bzw. "N-substituiertes 55 Imidazol-4-yl" bezeichnet entsprechende Imidazolylreste, die an einem der Stickstoffatome durch Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Arylalkoxycarbonyl, Arylsulfonyl, Alkylcarbonyloxyalkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxyalkyl, Alkoxy carbonylalkylidenealkyl, Arylalkyl oder 2,4-Dinitrophenyl und dergleich n, substituiert

sind, wie Aethoxycarbonyl-, t-Butoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, 9-fluorenylmethoxycarbonyl-, p-Toluoisulfonyl, 1-Methylcarbonyloxyäthoxycarbonyl-, t-Butylcarbonyloxy-methyl, Methoxycarbonylmethylidenäthyl-, Triphenylmethyl oder 2,4-Dinitrophenyl substituiertes Imidazol-2-yl. Der Ausdruck "substituiertes Cyclohexylmethyl" bezeichnet durch Hydroxy oder Halogen, insbesondere

5 Fluor, und dergleichen substituiertes Cyclohexylmethyl, wie 4-Hydroxycyclohexylmethyl, 4-Fluorcyclohexylmethyl, 4,4-Difluorcyclohexylmethyl und dergleichen. Der Ausdruck "substituiertes Phenyl" bezeichnet gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl ein- oder mehrfach substituiertes Phenyl, wie 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Chlorphenyl und dergleichen. Der Ausdruck "substituiertes Amino" bedeutet eine durch Alkyl, Arylalkyl,

10 Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl oder Arylalkoxycarbonyl mono- oder di-substituierte oder eine gegebenenfalls durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkylcarbonyl- oder Alkylcarbonyloxy-substituiertes Stickstoffatom unterbrochene C₃-C₆-Alkylen disubstituierte Aminogruppe. Der Ausdruck C₃-C₆-Alkylen" bezeichnet geradkettige oder verzweigte Reste mit 3-6 Kohlenstoffatomen, wie Trimethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen und dergleichen. Der Ausdruck

15 "Acyl" betrifft die Acylgruppe einer Carbonsäure, einer gegebenenfalls N-substituierten Carbaminsäure, einer Sulfonsäure oder einer gegebenenfalls N-substituierten Amidosulfonsäure, insbesondere solche mit den Teilformeln R^a-CO-, (R^a)(R^a)-CO-, R^a-SO₂- oder (R^a)(R^a)-N-SO₂, worin R^a Wasserstoff, einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, Arylalkoxycarbonyl amino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalisierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10, vorzugsweise 6, Kohlenstoffatomen, einem unsubstituierten oder substituierten, gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, Arylalkoxycarbonyl amino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalisierten aromatischen, heteroaromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heteroaromatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18,

20 25 vorzugsweise 10, Kohlenstoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bedeutet. Der Ausdruck "Acyl" betrifft auch den einwertigen, über die α - oder gegebenenfalls ω -Carboxylgruppe gebundenen Rest einer Aminosäure. Der Ausdruck "O-Schutzgruppe" bedeutet eine mit Base oder vorzugsweise mit Säure abspaltbare Schutzgruppe, wie der Tetrahydropyranyl- oder Methoxymethylrest, ein Alkylcarbonyloxymethyl- oder Alkoxy carbonyloxymethylrest und dergleichen.

30 Beispiele von "cyclischen O-Schutzgruppen" sind Acetale, Ketale und cyclische Ester, wie das Ketal von Aceton, das Acetal von Pivalinaldehyd oder Benzaldehyd oder das cyclische Carbonat. Der Ausdruck "unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino" bedeutet Formylamino, Alkylcarbonyl amino, wie Acetyl amino oder Pivaloyl amino, Hydroxylalkylcarbonyl amino, wie Hydroxyacetamino, Aminoalkylcarbonyl amino, wie Aminoacetyl amino, Arylcarbonyl amino, wie Benzoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, wie Methoxy- oder tert-Butoxycarbonyl amino, Arylalkoxycarbonyl amino, wie Benzoyloxycarbonyl amino, Arylmethyl amino, wie Diphenylmethyl amino oder Trityl amino, und dergleichen.

35 Ein unsubstituierter oder substituierter, gesättigter, aliphatischer, cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffrest R^a ist beispielsweise unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Mono-, Bi- oder Tricycloalkyl oder Cycloalkylalkyl. "Substituiertes Alkyl" bedeutet einen Alkylrest, in welchem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxy, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Amino oder Oxo substituiert sein können, wobei die Substituenten nur dann in 1-Stellung des Alkylrestes stehen, wenn dieser in der Teilformel R^a-CO- vorhanden ist.

Beispiele von substituiertem Alkyl sind 2-Hydroxyäthyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyäthyl, Acetoxymethyl, 2-Acetoxyäthyl, Chlormethyl, Brommethyl, 2-Chlor- oder 2-Bromäthyl, 2-Oxopropyl, 2-Oxobutyl.

45 Der Ausdruck "Bicycloalkyl" betrifft bicyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 5-10, vorzugsweise 6-9, Kohlenstoffatomen, wie Bicyclo[3.1.0]hex-1-yl, Bicyclo[3.1.0]hex-2-yl, Bicyclo[3.1.0]hex-3-yl, Bicyclo[4.1.0]hept-1-yl, Bicyclo[4.1.0]hept-4-yl, Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, Bicyclo[3.2.]oct-2-yl, Bicyclo[3.3.0]oct-3-yl, Bicyclo[3.3.1]non-9-yl, α - oder β -Decahydronaphthyl und dergleichen.

50 Der Ausdruck "Tricycloalkyl" betrifft einen tricyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 8-10 Kohlenstoffatomen, wie 1-Adamantyl.

Beispiele für Cycloalkylalkyl sind Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl und dergleichen.

Die genannten cycloaliphatischen und cycloaliphatisch-aliphatischen Reste können durch die gleichen Substituenten wie Alkyl substituiert sein.

55 Ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder aromatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Arylalkyl.

In einem heteroaromatischen oder heteroaromatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest ist der Heterocyclus mono-, bi- oder tricyclisch und enthält ein bis zwei Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder

Schwefelatom und ist mit einem seiner Ring-Kohlenstoffatome mit der Gruppe -CO-, >N-CO-, -SO₂ oder >N-SO₂- verknüpft. Beispiele solcher heteroaromatischen Kohlenwasserstoffreste sind Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyl, β -Carbolinyl oder ein benzanneliertes cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anneliertes

5 Derivat dieser Reste. Der heteroaromatische Rest kann an einem Stickstoffatom durch Alkyl, Phenyl oder Phenylalkyl, z.B. Benzyl, und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Phenylalkoxy oder Oxo substituiert und teilweise gesättigt sein. Beispiele solcher heteroaromatischen Reste sind 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Imidazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl,

10 zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzylxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2-indolyl, 1-Benzyl-3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 4-Hydroxy-2-chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzoxazolyl, 2-Benzthiazolyl, Benz[e]indol-2-yl, β -Carbolin-3-yl und dergleichen.

Beispiele heteroaromatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffreste sind 2- oder 3-Pyrrolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, 2- (2-, 3- oder 4-Pyridyl)äthyl, 4-Imidazolylmethyl, 2-(4-imidazolyl)äthyl, 2-Indolylmethyl, 3-Indolylmethyl, 2-(3-Indolyl)äthyl, 2-Chinolylmethyl und dergleichen.

Ein gesättigter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus hat mindestens ein Kohlenstoffatom, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder und ist mit einem seiner Ringkohlenstoffatome mit der Gruppe -CO-, >N-CO-, -SO₂- oder >N-SO₂- verknüpft. Der Heterocyclus kann an einem 20 seiner Kohlenstoffatome oder an einem Ringstickstoffatom durch Alkyl, z.B. Methyl oder Aethyl, Phenyl oder Phenylalkyl, z.B. Benzyl, oder an einem seiner Kohlenstoffatome durch Hydroxy oder Oxo substituiert und/oder an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen benzanneliert sein. Beispiele solcher Heterocyclen sind Pyrrolidin-3-yl, 4-Hydroxypyrrolidin-2-yl, 5-Oxopyrrolidin-2-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, 1-Methylpiperidin-2-yl, 1-Methylpiperidin-3-yl, 1-Methylpiperidin-4-yl, Morphin-2-yl, Morphin-3-yl,

25 Thiomorpholin-2-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1,4-Dimethylpiperazin-2-yl, 2-Indolinyl, 3-Indolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinol-2-, -3- oder -4-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-1-, -3- oder -4-yl, 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl und dergleichen.

Als Rest einer über die α - oder gegebenenfalls ω -Carboxylgruppe gebundenen Aminosäure kommen ein- und zweibasische α - und β -Aminosäuren mit der L- oder D-Konfiguration in Frage, welche gegebenenfalls in α -Stellung alkyliert und/oder am N-Atom aminoalkyliert sind, und deren Aminogruppe(n) und/oder zweite Carboxylgruppe gegebenenfalls geschützt sind. Geeignete Schutzgruppen sind in beiden Fällen solche, die in der Peptidchemie üblich sind, wie tert-Butoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl, tert-Butylester, Benzylester und dergleichen. Im weiteren kann bei Vorhandensein einer zweiten Carboxylgruppe diese intramolekular amidiert sein. Beispiele solcher Aminosäuren sind Prolin, Pyroglutaminsäure, Aminobuttersäure, Aminoäthylglycin, Aminoäthylasparaginsäureester und dergleichen.

Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Salze" umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfinsäure und dergleichen, oder, für den Fall, dass R⁵ und/oder R⁷ die Gruppe -OSO₃H bedeuten, auch mit anorganischen oder organischen Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd, Ammoniak, Triäthylamin, Diisopropyläthylamin, Pyridin und dergleichen. Solche Salze können im Hinblick auf den Stand der Technik und unter Berücksichtigung der Natur der in ein Salz zu überführenden Verbindung durch jeden Fachmann ohne weiteres hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens drei asymmetrische Kohlenstoffatome und liegen 45 deshalb in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen vor. Die vorliegende Erfindung umfasst alle Formen. Diastereomerengemische, diastereomere Racemate oder Gemische von diastereomeren Racematen können nach üblichen Methoden aufgetrennt werden, z.B. durch Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, HPLC und dergleichen.

50 Eine spezielle Gruppe von Verbindungen der Formel I sind solche, worin R² von Thioalkyl, Aminocarbonyl und Aminocarbonylmethyl, R³ von Cycloalkylalkylthiomethyl, R¹⁵ und R¹⁷ von Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertem Phenylsulfonylalkyl und Aminoalkylcarbonylalkyl, Y von Pyridylalanin und Z von 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl verschieden sind.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R¹ Wasserstoff bedeutet. R² bedeutet 55 vorzugsweise Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Thiazol-4-yl, Aminocarbonyl oder Aminocarbonylmethyl, besonders bevorzugt Imidazol-4-yl. Weiter sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R³ Cyclohexylmethyl, substituiertes Cyclohexylmethyl oder Cyclohexenylmethyl, besonders b vorzugsweise Cyclohexylmethyl oder 4,4-Difluorcyclohexylmethyl, bedeutet. R⁴ und R⁶ bedeuten vorzugsweise je Wasserstoff. R⁵ bedeutet

vorzugsweise Hydroxy, Amino oder durch Amino monosubstituiertes Alkylcarbonyloxy, besonders bevorzugt Hydroxy oder Aminomethylcarbonyloxy. Weiter sind auch solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R⁷ Hydroxy, Amino, durch Amino monosubstituiertes Alkylcarbonyloxy, Azido oder Fluor, besonders bevorzugt Hydroxy oder Aminomethylcarbonyloxy, bedeutet. Auch bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R⁸ Alkylhydroxymethyl, Cycloalkylhydroxymethyl oder die Gruppe (b), besonders bevorzugt die Gruppe (b), bedeutet. Ebenfalls bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl bedeuten. Im weiteren sind auch solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin A die Gruppe (c) oder (e), besonders bevorzugt die Gruppe (c), bedeutet. Die bevorzugte Bedeutung von R¹¹ ist Wasserstoff. R¹² und R¹³ bedeuten vorzugsweise je Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl, besonders bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclobutyl. R¹⁴ bedeutet vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt Phenyl. Die bevorzugte Bedeutung von R¹⁵ ist Alkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Aminoalkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonylmethyl, substituiertes Aminocarbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl, substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl oder substituiertes Aminocarbonylmethyl oder substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl. Falls A die Gruppe (e) bedeutet, so sind diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von Phenylalanin oder O-Methyltyrosin bedeutet. Z bedeutet vorzugsweise die Gruppe R^a-CO-, worin R^a einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Arylalkoxycarbonylamino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalisierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten heteroaromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, ganz besonders bevorzugt die Gruppe R^a-CO-, worin R^a einen gesättigten, gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Arylalkoxycarbonylamino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalisierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch Alkyl, Halogen, Hydroxy oder Alkoxy substituierten heteroaromatischen Rest mit bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet. Eine bevorzugte Bedeutung von Z ist auch der einwertige, über die Carboxylgruppe gebundene Rest von Prolin, Pyroglutaminsäure, α -Methylalanin, Aminoäthylglycin, D-Alanin, β -Alanin oder β , β -Dimethylalanin.

Aus dem obigen folgt, dass solche Verbindungen der Formel I ganz besonders bevorzugt sind, worin A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzen, insbesondere solche, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-4-yl, R³ Cyclohexylmethyl oder 4,4-Difluorcyclohexylmethyl, R⁴ und R⁶ je Wasserstoff, R⁵ und R⁷ je Hydroxy oder Aminomethylcarbonyloxy, R⁸ die Gruppe (b), R Wasserstoff, R¹² und R¹³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropyl oder Cyclobutyl, R¹⁴ Phenyl und R¹⁵ C₁-C₄-Alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonylmethyl, substituiertes Aminocarbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkylsulfonylmethyl, substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl oder substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl bedeuten.

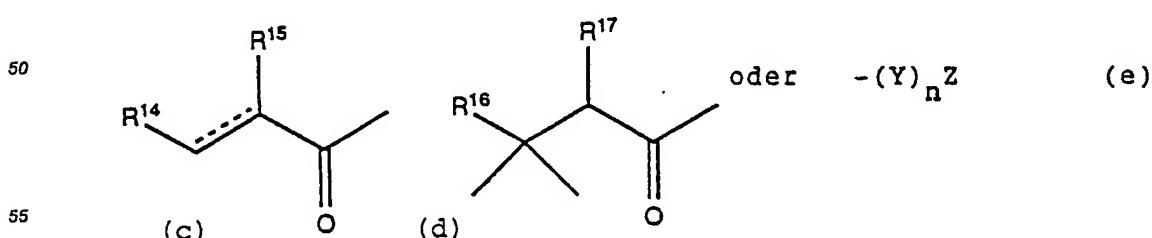
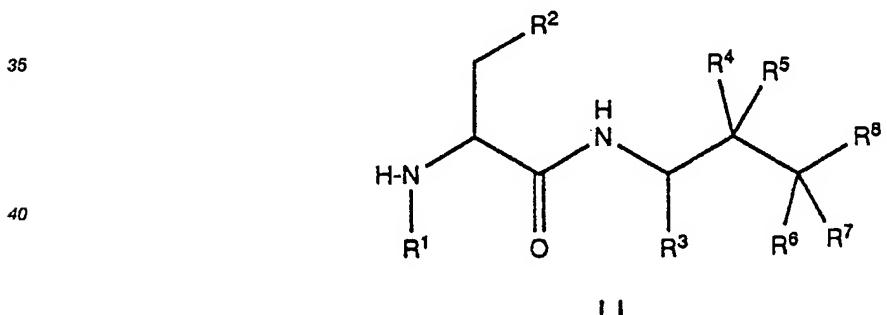
Speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

- (S)- α -[(S)- α -[[[(2-Amino-1,1-dimethyläthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-dihydrochlorid,
- (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-cyanoimidazol-4-propionamid,
- (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluorcyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid,
- (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und
- (S)- α -[(S)- α -[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamiddiacetat.

Weitere speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

- (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido] imidazol-4-propionamid,
- (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid,
- (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 1-piperidincarboxylat,

- (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 4-morpholincarboxylat,
 - (R)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester,
 5 - (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]imidazol-4-propionamid,
 - tert-Butyl [1-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]-1-methyläthyl]carbamat,
 - Di-tert-butyl N-[(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]äthyl]-äthylendicarbamat,
 - (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid,
 - (S oder R)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropansulfonsäure-guanidinsalz,
 15 - Di-tert-butyl N-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]methyl]äthylendicarbamat,
 - N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid,
 20 - (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(2,2-dibenzylacetamido)-imidazol-4-propionamid,
 - (S)- α -[(S)- α -[2-[(2-Aminoäthyl)amino]acetamido]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid,
 - N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-2-benzimidazolcarboxamid und
 25 - (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxyhexyl]imidazol-4-propionamid.
 Verbindungen der Formel I in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon können hergestellt werden, indem man
 30 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

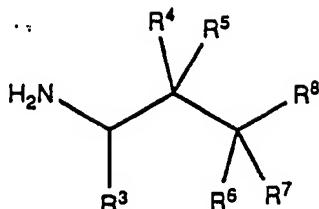


worin R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, Y, Z, n und die gestrichelte Linie die oben angegebene Bedeutung besitzen,

abgebenden Acylierungsmittel umsetzt, oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5

10



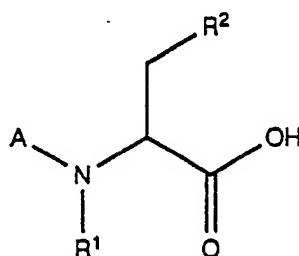
III

15

worin R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung besitzen,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

25



IV

30

worin R¹, R² und A die oben angegebene Bedeutung besitzen,
oder einem aktivierten Derivat davon umsetzt, oder

35

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe (e) und Z den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest einer Aminosäure bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Aminosäure umsetzt, oder

40

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcarbonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino oder zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ Hydroxy oder Amino bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituierten Alkanoylierungsmittel oder einem

45

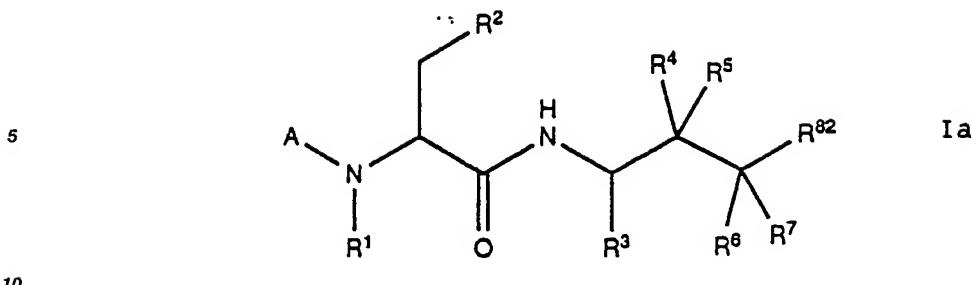
Aroylierungs-, Arylalkanoylierungs-, Cycloalkanoylierungs- oder Heteroarylalkanoylierungsmittel, einem Sulfatierungs- oder Phosphorylierungsmittel oder mit einem eine N- und/oder O-Schutzgruppe oder cyclische O-Schutzgruppe bildenden Mittel umsetzt, oder

50

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R² N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R² gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem geeigneten Acylierungs-, Alkylierungs-, Arylalkylierungs- bzw. Arylierungsmittel umsetzt, oder

55

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl und/oder R⁵ und/oder R⁷ Amino bedeuten und/oder R⁸ eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin R⁸² die gleiche Bedeutung wie R⁸ hat, jedoch noch zusätzlich N-geschütztes Cycloalkylaminomethyl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens einer von A, R², R⁵, R⁷ und R⁸² eine N-Schutzgruppe enthält, die N-Schutzgruppe(n) abspaltet, und

15 g) erwünschtenfalls ein Gemisch diastereomerer Racemate in die diastereomeren Racemate oder optisch reinen Diastereomeren auftrennt, und/oder

h) erwünschtenfalls ein Diastereomerengemisch in die optisch reinen Diastereomeren auftrennt, und/oder

i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

20 Die Acylierung einer Verbindung der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Geeignete Acylierungsmittel sind insbesondere aktivierte Säurederivate, wie Ester, gemischte Ester, Säurehalogenide und Säureanhydride oder gemischte Säureanhydride. Die Reaktion wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und der Raumtemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid oder

25 Chloroform, Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und dergleichen in Frage. Falls es sich beim Acylierungsmittel um ein Peptid handelt, erfolgt die Reaktion unter in der Peptidchemie üblichen Reaktionsbedingungen, d.h. vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie HBTU (O-Benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat), HOBTU (1,1,3,3-Tetramethyl-2-[4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl]uronium-hexafluorophosphat), BOP (Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat), BOPC (Bis(2-oxo-2-oxazolidinyl)phosphinchlorid), HOBT (N-Hydroxybenzotriazol), HOOBT (3,4-Dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazin), DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en), DCC (Dicyclohexylcarbodiimid), EDC (N-Aethyl-N'(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid), Hünigbase (Aethylidisopropylamin), und dergleichen. Die Reaktion wird zweckmässigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0 ° und 50 °C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere Dimethylformamid, Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, und dergleichen in Frage.

30 40 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV erfolgt ebenfalls nach an sich in der Peptid-Chemie bekannten Methoden, d.h. unter den gleichen Bedingungen wie oben für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Peptid angegeben wurde. Beispiele geeigneter aktivierter Derivate einer Verbindung der Formel IV sind Säurehalogenide, Säureanhydride, gemischte Anhydride, Ester, gemischte Ester, und dergleichen.

45 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet, mit einer Aminosäure gemäss Verfahrensvariante c) erfolgt ebenfalls nach an sich in der Peptid-Chemie bekannten Methoden, d.h. unter den oben für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Peptid angegebenen Bedingungen.

50 55 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ Hydroxy oder Amino bedeuten, mit einem gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituierten Alkanoylierungsmittel oder einem Aroylierungs-, Arylalkanoylierungs-, Cycloalkanoylierungs- oder Heteroarylalkanoylierungsmittel erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. Geeignete Acylierungsmittel sind Säureanhydride und Säurehalogenide, vorzugsweise Säurechloride. Die Umsetzung erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie Methylenchlorid, Dimethylformamid und dergleichen, bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur. Die Reaktion kann in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säurebindemittels, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Pyridin, Triäthylamin und dergleichen, durchgeführt werden. Die Umsetzung mit einem Sulfatisierungs- oder Phosphorylierungsmittel erfolgt gleichfalls in an sich bekannter Weise. Geeignete Sulfatisierungsmittel sind

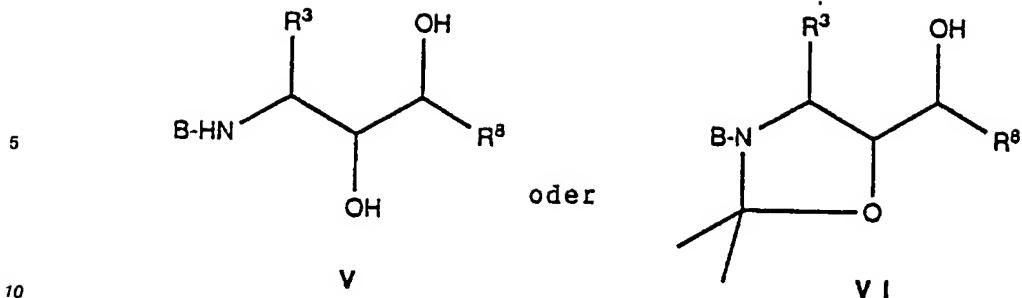
Komplexe von Schwefeltrioxid mit einer organischen Base, wie der Schwefeltrioxid-Dimethylformamid-Komplex, der Schwefeltrioxid-Triäthylamin-Komplex, der Schwefeltrioxid-Aethylidiisopropylamin-Komplex, der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und dergleichen. Die Reaktion erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und dergleichen, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, zweckmässigerweise bei Raumtemperatur. Geeignete Phosphorylierungsmittel sind beispielsweise Dialkylchlorophosphate in Pyridin, wie Diäthylchlorophosphat in Pyridin. Die Umsetzung erfolgt wiederum bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ Hydroxy oder Amino bedeuten, mit einem eine N- und/oder O-Schutzgruppe bildenden Mittel erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. So können beispielsweise die Tetrahydropyranyläther durch Umsetzen mit Dihydropyran in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, und das Acetonketal durch Umsetzen mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, hergestellt werden. Die Umsetzung mit einem eine N-Schutzgruppe bildenden Mittel erfolgt in Abhängigkeit von der Natur des eingesetzten Mittels. Handelt es sich beim Mittel um ein Acylierungsmittel, so erfolgt die Umsetzung in analoger Weise wie die O-Acylierung, d.h. mit Säureanhydriden, Säurechloriden und dergleichen, unter denselben Reaktionsbedingungen. Hingegen wird die Umsetzung mit einem Arylmethylierungsmittel, z.B. Tritylchlorid und dergleichen, in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, wie Triäthylamin, Aethylidiisopropylamin, Kaliumcarbonat und dergleichen, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in einem unter den Reaktionsbedingungen inert organischen Lösungsmittel, wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Methanol und dergleichen, durchgeführt.

Die N-Substitution am Imidazolring gemäss Verfahrensvariante e) erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. So wird beispielsweise eine Verbindung der Formel I, worin R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl oder Imidazol-4-yl bedeutet, mit einem geeigneten Acylierungs-, Alkylierungs-, Arylalkylierungs- oder Arylierungsmittel in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, wie Triäthylamin, Kaliumcarbonat und dergleichen, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in einem unter den Reaktionsbedingungen inert organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie Methylchlorid, Dimethylformamid, oder für die Alkylierung oder Arylalkylierung auch Methanol, und dergleichen durchgeführt. Beispiele geeigneter Acylierungs-, Alkylierungs-, Arylalkylierungs- und Arylierungsmittel sind Säurehalogenide, wie z.B. Chlorameisen säure-allylester, Carbonate, wie Di-tert-butyl-dicarbonat, Halogenide, wie Tritylchlorid, und 2,4-Dinitrofluorbenzol, und dergleichen.

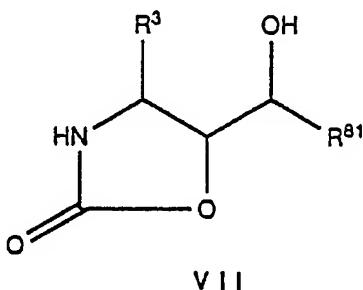
Die Abspaltung der N-Schutzgruppe(n) gemäss Verfahrensvariante f) erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden in Abhängigkeit von der Art der abzuspaltenden N-Schutzgruppe. Die Abspaltung erfolgt jedoch zweckmässig durch saure oder basische Hydrolyse. Für die saure Hydrolyse verwendet man vorteilhafter Weise eine Lösung einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind Alkohole, wie Methanol oder Aethanol, Aether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, und dergleichen. Für die basische Hydrolyse können Alkalimetallhydroxyde und -carbonate, wie Kalium- oder Natriumhydroxyd oder Kalium- oder Natriumcarbonat, organische Amine, wie Piperidin, und dergleichen verwendet werden. Inerte organische Lösungsmittel, wie sie oben für die saure Hydrolyse genannt sind, können als Lösungsvermittler zugegeben werden. Die Reaktionstemperatur kann für die saure und basische Hydrolyse in einem Bereich von etwa 0°C bis Rückflusstemperatur variiert werden, wobei man vorzugsweise zwischen etwa 0°C und der Raumtemperatur arbeitet. Der t-Butoxycarbonylrest wird zweckmässig mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels abgespalten. Die Fmoc-Schutzgruppe wird zweckmässig mit Piperidin bei etwa Raumtemperatur abgespalten. Die Benzyloxycarbonylgruppe kann in bekannter Weise durch saure Hydrolyse wie weiter oben beschrieben oder hydrogenolytisch abgespalten werden.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind teilweise neu und teilweise bekannt. Diese Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel III mit einer der Formel IV entsprechenden Verbindung, worin A jedoch Wasserstoff bedeutet, umsetzt. Diese Umsetzung erfolgt ebenfalls nach in der Peptid-Chemie bekannten Methoden, d.h. unter den Reaktionsbedingungen, wie sie weiter oben für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Acylierungsmittel beschrieben sind.

Die Ausgangsstoffe der Formel III sind ebenfalls teilweise neu und teilweise bekannt. So können beispielsweise diejenigen Verbindungen der Formel III, worin R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ je Hydroxy bedeuten, hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin B eine Aminoschutzgruppe bedeutet, vorzugsweise t-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl, und R³ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 15 die Aminoschutzgruppe und gegebenenfalls gleichzeitig auch die O-Schutzgruppe abspaltet oder indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³ die oben angegebene Bedeutung besitzt und R⁸¹ die Gruppe (a) oder (b) bedeutet,
 30 mit einer Base behandelt.

Die Abspaltung der N-Schutzgruppe und gegebenenfalls O-Schutzgruppe erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und der Raumtemperatur mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure, und dergleichen. Geeignete Lösungsmittel sind Aether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Alkohole, wie Methanol, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, und dergleichen. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird in einer Verbindung der Formel VI - wie bereits erwähnt - gleichzeitig der Oxazolidinring aufgespalten. Ist allerdings ausschliesslich die Aufspaltung des Oxazolidinrings erwünscht, so sind andere Reaktionsbedingungen zu wählen: die Reaktion muss bei tieferen Temperaturen und in wässrigen Lösungsmitteln oder beispielsweise mit 40 Eisentrichlorid/Kieselgel durchgeführt werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VII mit einer Base erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Methanol, Aethanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser oder Gemische 45 davon. Als Basen kommen zweckmässigerweise Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxyd und dergleichen in Frage.

Die übrigen Verbindungen der Formel III können in Analogie zur Herstellung derselben Verbindungen der Formel III erhalten werden, worin R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ je Hydroxy bedeuten. Als Ausgangsstoffe werden den Formeln V und VI entsprechende Verbindungen eingesetzt, worin R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die übrigen möglichen Bedeutungen besitzen. In den nachstehenden Schemata I-III sind verschiedene Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln V, VI und VII sowie der übrigen zur Herstellung der Verbindungen der Formel III notwendigen Ausgangsstoffe formelmässig darstellt. Die Formeln V und VI scheinen in den Schemata nicht auf; hingegen fällt die Formel Xa unter die Formel V und fallen die Formeln Xb, XV, XIX, und XXII unter die Formel VI. Die in den Schemata verwendeten Symbole 55 B, R³ und R⁸¹ besitzen die oben angegebene Bedeutung, während R¹⁹ Alkyl oder Cycloalkyl, B' eine Aminoschutzgruppe, P eine O-Schutzgruppe und Q eine Abgangsgruppe, wie Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl, beispielsweise Methylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl, p-Toluolsulfonyl und dergleichen, bedeuten.

Bei den in den Schemata I-III dargestellten Schritten handelt es sich durchwegs um in der syntheti-

schen Chemie übliche Reaktionen, die alle nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Bezüglich der genauen Reaktionsbedingungen wird auf den Beispielteil verwiesen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass gewisse, in den Schemata I-III aufgezeichnete Reaktionsschritte auch auf einer späteren Stufe der Synthese, beispielsweise als Schlussstufe zur Herstellung der Verbindungen der Formel

5 I, durchgeführt werden können, wie beispielsweise der Oxazolidinringschluss gemäss Stufe XVII → XVI, die Abspaltung einer O-Schutzgruppe gemäss Stufe XXXIII → XXXIV oder die Oximbildung gemäss Stufe XLII → XLVI und dergleichen. Die selbstverständlich nur dann, wenn das Molekül keine anderen Gruppen enthält, welche dabei in Mitleidenschaft gezogen werden könnten.

10 Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind bekannt oder können in Analogie zur Herstellung der bekannten Verbindungen erhalten werden.

15

20

25

30

35

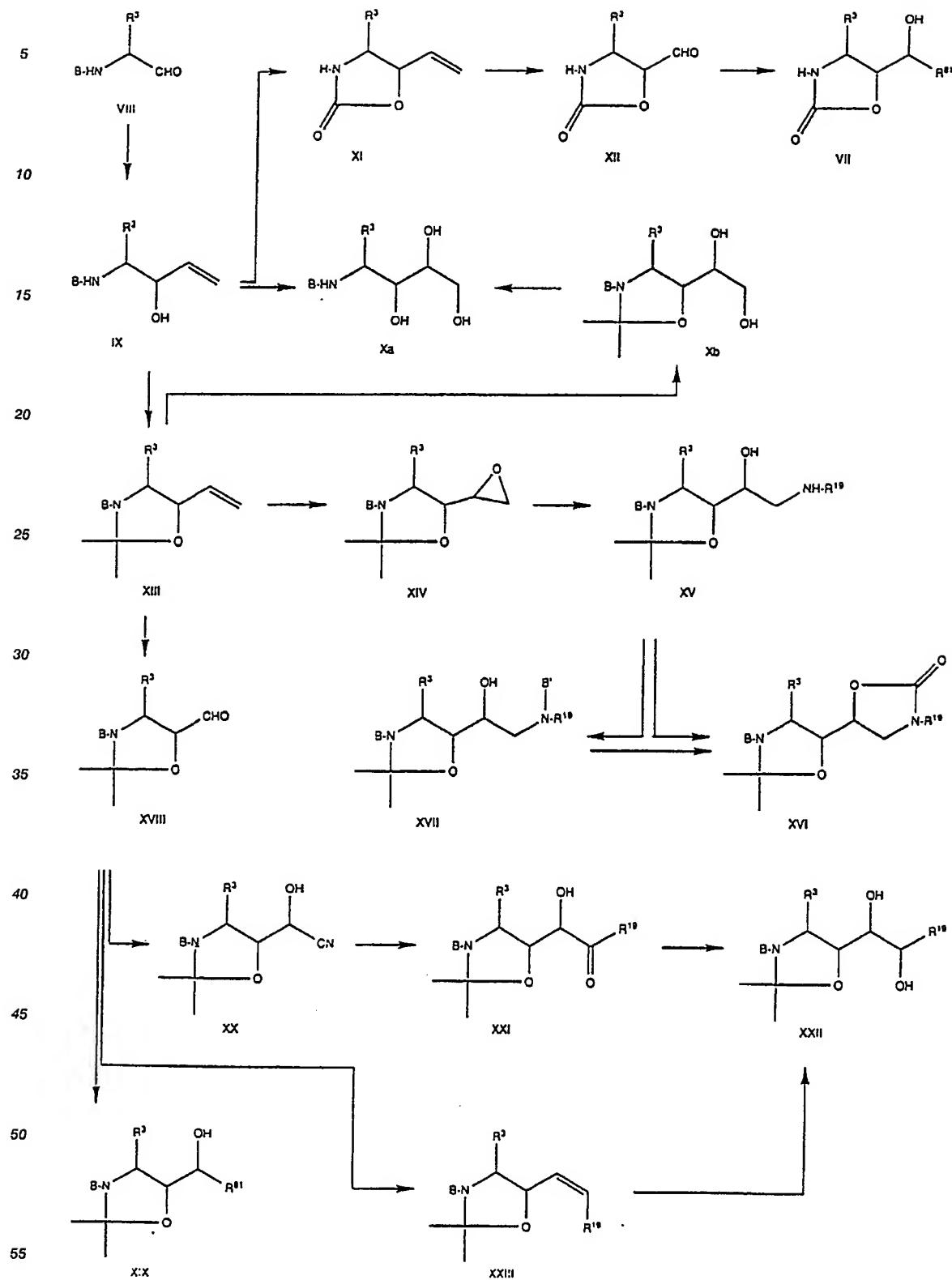
40

45

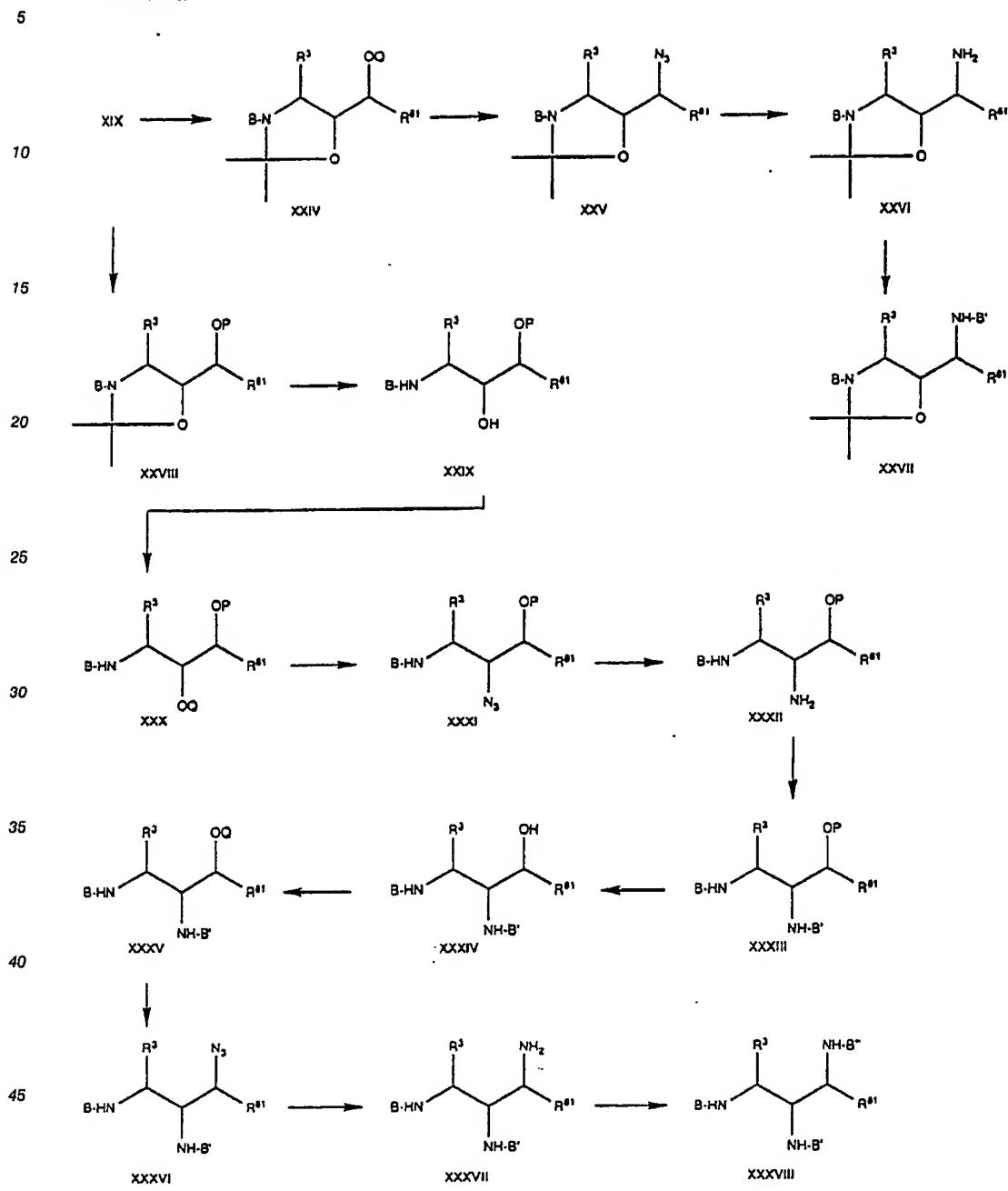
50

55

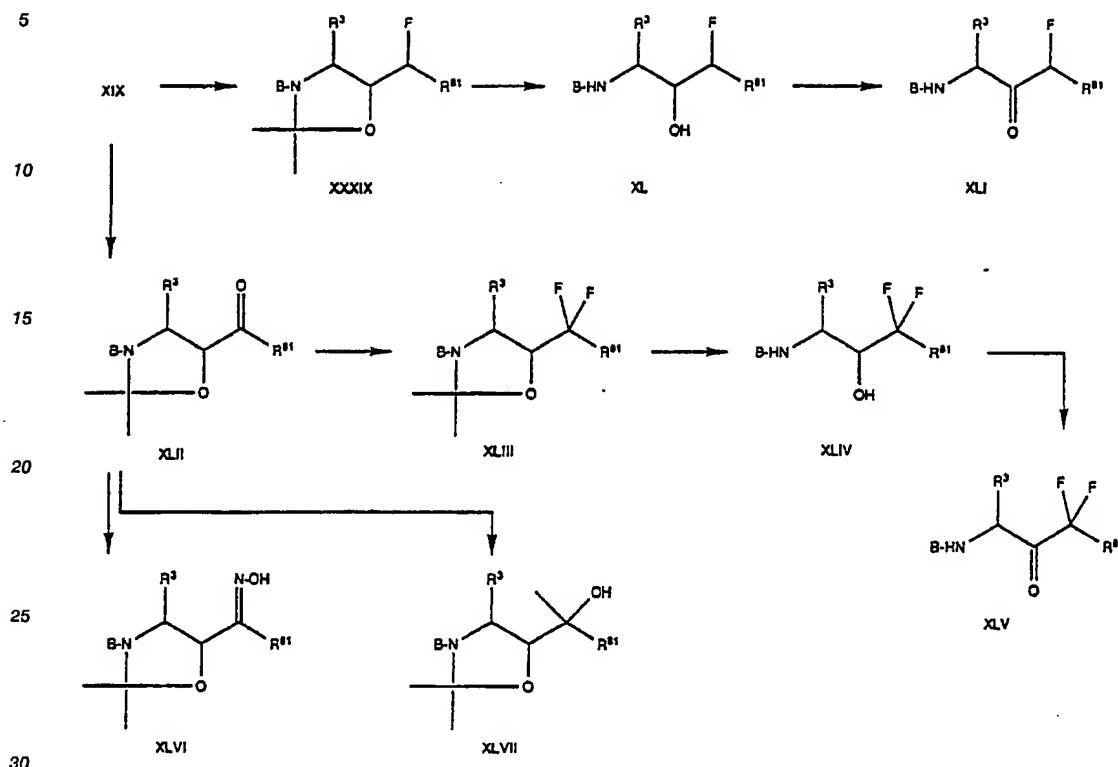
Schema I



Schema II



Schema III



Die noch neuen Ausgangsstoffe der Formel II und III sowie der in den Schemata I-III angegebenen, Formeln sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Renin-Hemmern kann experimentell mittels des nachstehend beschriebenen In vitro-Tests gezeigt werden:

In vitro-Test mit reinem Human-Renin

Der Test wird in Eppendorf Röhrchen durchgeführt. Die Inkubationsmischung besteht aus (1) 100 µl Human-Renin in Puffer A (0,1M Natriumphosphatlösung, pH 7,4, enthaltend 0,1% Rinderserumalbumin, 0,1% Natriumazid und 1 mM A thyldiamintetraessigsäure), genügend für eine Renin-Aktivität von 2-3 ng Angiotensin I/ml/Std.; (2) 145 µl Puffer A; (3) 30 µl von 10 µM humanem Tetradekapeptid-Reninsubstrat (hTD) in 10 mM Salzsäure; (4) 15 µl Dimethyl sulfoxid mit bzw. ohne Hemmer und (5) 10 µl einer 0,03 molaren Lösung von Hydroxychinolinsulfat in Wasser.

Die Proben werden drei Stund n bei 37 °C bzw. 4 °C in Triplikaten inkubiert. 2 x 100 µl Proben pro Versuchsröhrchen werden dann verwendet, um die Produktion von Angiotensin I via RIA (standard

radioimmunoassay; Clinical Assay solid phase kit) zu messen. Kreuzreaktivitäten der verwendeten Antikörper im RIA sind: Angiotensin I 100 %; Angiotensin II 0,0013 %; hTD (Angiotensin I-Val-Ile-His-Ser-OH) 0,09 %. Die Produktion von Angiotensin I wird durch die Differenz zwischen dem Versuch bei 37 °C und demjenigen bei 4 °C bestimmt.

5 Folgende Kontrollen werden mitgeführt:
 (a) Inkubation von hTD-Proben ohne Renin und ohne Hemmer bei 37 °C und 4 °C. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ergibt den Grundwert der Angiotensin I-Produktion.
 (b) Inkubation von hTD-Proben mit Renin, jedoch ohne Hemmer bei 37 °C und 4 °C. Die Differenz zwischen diesen Werten ergibt den Maximalwert der Angiotensin I-Produktion.

10 In jeder Probe wird von der ermittelten Angiotensin I-Produktion der Grundwert der Angiotensin I-Produktion abgezogen. Die Differenz zwischen dem Maximalwert und dem Grundwert ergibt den Wert der maximalen Substrathydrolyse (= 100%) durch Renin.
 Die Resultate werden als IC₅₀-Werte angegeben, welche diejenige Konzentration des Hemmers bezeichnen, bei welcher die enzymatische Aktivität um 50 % gehemmt wird. Die IC₅₀-Werte werden aus einer 15 linearen Regressionskurve aus einem logit-log plot ermittelt.

Die in diesem Test erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

20	Verbindung	IC ₅₀ -Werte in μMol/l.
	A	0,0018
25	B	0,0170
	C	0,0009
	D	0,0012
	E	0,0023
	F	0,0210

30 A = (S)-α-[(S)-α-[[[(2-Amino-1,1-dimethyläthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamiddihydrochlorid,
 B = (S)-α-[(S)-α-[[[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamiddiacetat,
 35 C = (S)-α-[(S)-α-[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-2-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid,
 D = (S)-α-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 1-piperidincarboxylat,
 40 E = (S)-α-[(S)-α-[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und
 F = N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid.

45 Die Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

50 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln können die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk; Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

55 Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Polyole, Sacharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile

Oele etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbfüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositäts erhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Erfindungsgemäss kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro Person, verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch Überschreiten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte. Ueblicherweise erhalten Kinder die halbe Dosis von Erwachsenen.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben. Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

H-His-OH = L-Histidin

20 H-Phe-OH = L-Phenylalanin

H-Pro-OH = L-Prolin

Boc = t-Butoxycarbonyl

Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

25

Beispiel 1

30 Ein Gemisch von 200 mg (0.5 mMol) (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 197 mg (0.5 mMol) (S)- α -[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methylhydrozimtsäure, 56 mg (0.5 mMol) Triäthylamin, 89 mg (0.5 mMol) HOBT und 209mg (0.5 mMol) HBTU in 15 ml Dimethylformamid wird 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 50 ml

35 Essigester aufgenommen und zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand (420 mg) wird zur Reinigung an 20 g Kieselgel unter Verwendung eines 95:5:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Lyophilisieren aus Dioxan/Wasser wird tert-Butyl [2-[(S)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-

40 (cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropyl]sulfonyl]-2-methylpropyl]carbamat als farbloses, amorphes Pulver erhalten; MS : 746 (M + H)⁺.

Die als Ausgangsstoff eingesetzte (S)- α -[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methylhydrozimtsäure wurde wie folgt hergestellt:

45

(a) tert-Butyl [2-(benzylthio-2-methylpropyl]carbamat:

Zu einem Gemisch von 3.17 g (13.7 mMol) 2-(Benzylthio)-2-methylpropylamin-hydrochlorid [B.J.Sweetmann et al., J.Med.Chem. 14, 868 (1971)] und 1.45 g (14.3 mMol) Triäthylamin in 30 ml 50 Dimethylformamid werden bei 0° 3.28 g (15.1 mMol) Di-tert-butylcarbonat getropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird dreimal mit je 50 ml Aether extrahiert. Die organischen Lösungen werden vereinigt, mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des so erhaltenen Rohprodukts (4.18 g) an Kieselgel mit einem 6:1-Gemisch von Hexan und Aether als Eluierungsmittel liefert 3.5 g tert-Butyl [2-(benzylthio)-2-methylpropyl]carbamat als farbloses Oel; MS : 239 (M - C₄H₈)-

(b) tert-Butyl [2-methyl-2-mercaptopropyl]carbamat:

3.49 g (11.8 mMol) tert-Butyl [2-(benzylthio)-2-methylpropyl]carbamat, gelöst in 10 ml Aether werden in einem Kolben vorgelegt, der mit einem Ammoniakkühler und einem Gas Inlass ausgestattet ist. Die Lösung wird auf -78° abgekühlt, danach werden ca. 35 ml Ammoniak einkondensiert. Zu dieser Lösung wird so lange Natrium (ca. 1 g) in kleinen Stücken gegeben, bis die blaue Farbe der Lösung bestehen bleibt. Man lässt das Reaktionsgemisch langsam erwärmen, zerstört das überschüssige Natrium durch Zusatz von Ammoniumchlorid (ca. 3.5 g) und bläst den Ammoniak mittels Stickstoff ab. Der Rückstand wird zwischen 50 ml Wasser und 250 ml Aether verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 2.29 g tert-Butyl [2-methyl-2-mercaptopropyl]carbamat als farbloser Festkörper; MS : 149 (M - C₄H₈).

(c) tert-Butyl [2-[(RS)-2-(äthoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]sulfonyl]-2-methylpropyl]carbamat:

Zu einem Gemisch von 1.99 g (10.47 mMol) α-Benzylacrylsäureäthylester und 2.26 g (11 mMol) tert-Butyl [2-methyl-2-mercaptopropyl]carbamat in 5 ml Dioxan werden bei 0° 10.2 ml (11 mMol) 1.08 N Natriumäthylat-Lösung getropft. Danach wird 0.5 Stunden bei 0° und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit 8.96 g (14.6 mMol) Kaliummonopersulfat Tripelsalz, suspendiert in 15 ml Wasser, versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf 0° abgekühlt und nochmals eine Suspension von 8.96 g (14.6 mMol) Kaliummonopersulfat Tripelsalz in 15 ml Wasser zugegeben. Anschliessend wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser verdünnt, und die wässrige Lösung dreimal mit je 50 ml Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 3.25 g tert-Butyl [2-[(RS)-2-(äthoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]sulfonyl]-2-methylpropyl]carbamat als farbloses Öl; MS : 445 (M + NH₄).

(d) (S)-α-[[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure und (R)-α-[[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäureäthylester:

Zu einem Gemisch von 1.75 g (4.1 mMol) tert-Butyl [2-[(RS)-2-(äthoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]sulfonyl]-2-methylpropyl]carbamat und 70 mg α-Chymotrypsin in 5 ml Aethanol und 250 ml Wasser wird unter Rühren eine 0.039 N Calciumhydroxid-Lösung so zugegeben, dass der pH-Wert bei 7.5 gehalten wird. Wenn kein Calciumhydroxid mehr verbraucht wird, erfolgt die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, indem die wässrige Lösung zweimal mit je 50 ml Essigester extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Man erhält 0.86 g (R)-α-[[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäureäthylester als gelbliches Öl; MS: 445 (M + NH₄).

Die wässrige Phase und die Natriumbicarbonat-Lösung werden vereinigt, mit 1 N Salzsäure auf pH 3.5 gestellt und, nach Zusatz von festem Natriumchlorid, zweimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen unter verminderter Druck werden 0.81 g (S)-α-[[[2-(1-tert-Butoxyformamido)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure als gelblicher Schaum erhalten; MS : 343 (M - C₄H₈).

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-α-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt:

(e) tert-Butyl (4S,5R)-4(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat und tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

Zu einer Lösung der aus 3.94 ml (49 mMol) Cyclopropylbromid und 1.2 g (0.049 Grammatom) Magnesiumspänen in 22 ml Tetrahydrofuran hergestellten Grignardverbindung wird bei ca. 15° eine Lösung von 3.21 g (9.8 mMol) tert-Butyl (4S, SR)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat (WO 87/05302) in 25 ml Tetrahydrofuran getropft, und das Reaktionsgemisch anschliessend während 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach giesst man das Reaktionsgemisch auf 40 ml einer eiskalten, gesättigten Ammoniumchloridlösung und extrahiert zweimal mit je 50 ml

Essigester. Die Essigesterextrakte werden mit 40 ml eiskalter, gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Zur Reinigung wird der Rückstand (4.33 g) über eine mit Toluol und 1% Triäthylamin aufgezogene Säule von 110 g Kieselgel mit einem 95:5-Gemisch von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 1.9 g tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS: 368 (M + H)⁺, und 0.5 g tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS: 368 (M + H)⁺, jeweils als farbloses Oel.

10 (f) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol:

1.42 g (3.86 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, gelöst in 15 ml Methanol und 10 ml Wasser, werden mit 4 ml 7.5 N Salzsäure versetzt und 3 Stunden bei 50° gerührt. Die Reaktionslösung wird im Eisbad auf 3° abgekühlt, 15 mit 4 ml 7.5 N Natronlauge tropfenweise versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Die erhaltene Suspension wird unter verminderter Druck eingedampft, zweimal mit 10 ml Toluol azeotrop entwässert, und der Rückstand dreimal mit 10 ml eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol ausgerührt. Der unlösliche Rückstand wird abfiltriert, und das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (1.14 g) wird in 15 ml Äther suspendiert und danach abfiltriert. Man erhält 0.58 g (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol als farblose Kristalle, Smp. 141-142°.

25 (g) (S)- α -Amino-N-[1S,2R,3S]-1-cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid:

Ein Gemisch von 343 mg (1.51 mMol) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol, 995 mg (1.66 mMol) (Fmoc)₂His-OH, 0.21 ml (1.61 mMol) 4-Aethylmorpholin, 449 mg (3.22 mMol) HOBT und 347 mg (1.81 mMol) EDC in 20 ml Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand auf ein 30 Gemisch von Eis und 90 ml Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die drei Essigesterextrakte werden nacheinander mit 70 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, 70 ml 2N Natriumbicarbonat-Lösung und 70 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird in 60 ml Methylenchlorid und 2 ml Piperidin 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand mit 50 ml Hexan angewieben und abfiltriert. Das Filtrat wird mit einem 65:10:1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel an 70 g Kieselgel chromatographiert, wobei man 390 mg (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farblosen Schaum erhält; MS : 365 (M + H)⁺.

40

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

45 - Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure-hydrochlorid das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -[[2-(dimethylamino)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloser, amorpher Festkörper, MS : 674 (M + H)⁺;

50 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[[1,1-Dimethyl-2-morpholinoäthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäurehydrochlorid das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -[[1,1-dimethyl-2-morpholinoäthyl]sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farboser, amorpher Festkörper, MS : 716 (M + H)⁺;

55 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[[2[1(Benzyloxy)formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure das Benzyl [2-[(S)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropyl]sulfonyl]-1,1-dimethyläthyl]carbamat als farboser, amorpher Festkörper.

per, MS : 780 (M + H)⁺ ;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[[2-[1-(Benzyl)oxy]formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]-p-fluorohydrozimtsäure das Benzyl [2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-fluorphenäthyl]sulfonyl]-1,1-dimethyläthyl]carbamat als farblosen, amorphen Festkörper, MS : 798 (M + H)⁺ ;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]cyclohexanpropionsäure das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]cyclohexanpropionamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid als farblosen, amorphen Festkörper, MS : 637 (M + H)⁺ ;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-2-thiophenpropionsäure das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-2-thiophencarboxamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid als farblosen, amorphen Festkörper, MS : 637 (M + H)⁺ ;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]- β , β -dimethylhydrozimtsäure nach chromatographischer Trennung der Epimeren das (S)- α -[(R oder S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]- β , β -dimethylhydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-cyclohexylmethyl-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(4-imidazolyl)propionamid, MS : 659 (M + H)⁺, und das (S)- α -[(S oder R)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]- β , β -dimethylhydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-cyclohexylmethyl-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(4-imidazolyl)propionamid, MS : 659 (M + H)⁺, jeweils als farblosen, amorphen Festkörper.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Säuren wurden wie folgt hergestellt:

25 (S)- α -[[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 1(c) beschrieben, wird α -Benzylacrylsäureäthylester mit Natriumäthylat und 1-(Dimethylamino)-2-methyl-2-propanthiol [J.L.Corbin et. al., Inorg.Chem. 1984, 23(21), 3404] zu (RS)- α -[[2-(dimethylamino)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäureäthylester umgesetzt, welcher 30 nach in zu Beispiel 1(d) analoger Weise durchgeführten enzymatischen Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin das (S)- α -[[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethyläthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure-hydrochlorid liefert; MS : 328 (M + H)⁺.

35 (S)- α -[[1,1-Dimethyl-2-morpholinoäthyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure-hydrochlorid

Diese Verbindung wird, ebenfalls in analoger Weise wie in Beispiel 1(c) und (d) beschrieben, durch Umsetzung von α -Benzylacrylsäureäthylester mit Natriumäthylat und α , α -Dimethyl-4-morpholinoäthanthiol (Japan.Kokai 78 32,736) und enzymatischer Hydrolyse des (RS)- α -[[1,1-Dimethyl-2-morpholinoäthyl]sulfonyl]-40 methyl]hydrozimtsäureäthylesters mittels α -Chymotrypsin erhalten. MS : 370 (M + H)⁺.

(S)- α -[[2-[1-(Benzyl)oxy]formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure

45 In analoger Weise wie in Beispiel 1(c) beschrieben, wird α -Benzylacrylsäureäthylester mit Natriummethylat und tert-Butyl (2-mercaptop-1,1-dimethyläthyl)carbamat zu tert-Butyl [2-[[2-(äthoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]sulfonyl]-1,1-dimethyl]carbamat umgesetzt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Salzsäure in Dioxan und Einführung der Benzylloxycarbonyl-Schutzgruppe mit Benzylloxycarbonyloxysuccinimid/Triäthylamin und anschliessender enzymatischer Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin, wie in Beispiel 1(d) beschrieben, erhält man die (S)- α -[[2-[1-(Benzyl)oxy]formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure als farbloses Öl; MS : 389 (M - CO₂)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte tert-Butyl (2-mercaptop-1,1-dimethyläthyl)carbamat wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 1(a) und (b) beschrieben, wurde diese Verbindung aus 2-(Benzylthio)-55 1,1-dimethyläthylamin-hydrochlorid [J.L.Corbin et al., Inorg.Chem. 1984, 23(21), 3404] hergestellt. MS : 205 (M).

(S)- α -[[2-[1(Benzyloxy)formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]-p-fluorhydrozimtsäure:

In analoger Weise wie oben beschrieben, wird, ausgehend von 2-(p-fluorbenzyl)acrylsäureäthylester und tert-Butyl (2-mercaptop-1,1-dimethyläthyl)carbamat, nach enzymatischer Hydrolyse die (S)- α -[[2-[1-Benzyloxy)formamido]-2-methylpropyl]sulfonyl]methyl]-p-fluorhydrozimtsäure als farbloses Öl erhalten; MS : 502 (M + Na⁺).

Der als Ausgangsstoff eingesetzte 2-(p-Fluorbenzyl)acrylsäureäthylester wurde wie folgt hergestellt:

Diese Verbindung wurde in Analogie zu der in Synthesis 1979, 29 beschriebenen Methode, ausgehend von p-Fluorbenzylmalonsäureäthylester (A.Chraibi, Ann.Pharm.Françaises, 38, 1980, 343), erhalten, MS : 208 (M⁺).

(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]cyclohexanpropionsäure:

Ein Gemisch von 2 g (7 mMol) (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure (EPA 0236734) und 2 g Rhodium/Aluminiumoxid-Katalysator (5%ig) in 100 ml Aethanol werden 10 Stunden bei 50° und 10 bar hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Reaktionslösung unter verminderter Druck eingedampft, und der Rückstand aus einem 9:1-Gemisch von Hexan und Essigester umkristallisiert. Man erhält 1.6 g (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]cyclohexanpropionsäure als farblose Nadeln; MS : 308 (M + NH₄⁺).

(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]-2-thiophenpropionsäure:

Diese Verbindung wird analog Beispiel 1(d) durch enzymatische Hydrolyse des (S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]-2-thiophenpropionsäureäthylesters hergestellt, der seinerseits, analog der in EPA 0236734 beschriebenen Synthese von (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäureäthylester aus 2-Thionylmethyldimonsäureäthylester (P.Cagniant et al., Bull.Soc.Chim.Fr. 1954, 1349), hergestellt wird. MS : 318 (M⁺).

30

(RS)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]- β , β -dimethylhydrozimtsäure:

Diese Verbindung wird analog zu der in EPA 0236734 beschriebenen Synthese von (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure, ausgehend von Benzyl- α , α -dimethylmalonsäureäthylester (C.Holmberg et al., Liebigs Ann.Chem. 1981, 748) hergestellt; MS : 330 (M + NH₄⁺).

Beispiel 3

40

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(Morpholinosulfonyl)methyl]hydrozimtsäure das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(S)- α -(morpholinosulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloser, amorpher Festkörper, MS : 660 (M + H⁺);
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[[[(S)-2-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-pyrrolidinyl]sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure das 1-[(S)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropylsulfonyl]-L-prolin-tert-butylester als farbloser, amorpher Festkörper, MS : 744 (M + H⁺).

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Hydrozimtsäuren wurden wie folgt hergestellt:

(S)- α -[(Morpholinosulfonyl)methyl]hydrozimtsäure:

Zu einer Lösung von 6.23 g (21.4 mMol) 2-Benzyl-3-chlorsulfonyl-propionsäureäthylester (EPA 0236734) in 150 ml Methylchlorid werden bei -10° 6.6 g (75.8 mMol) Morpholin getropft. Die Lösung

wird 1 Stunde bei -10° und 1 Stunde bei 0° gerührt und anschliessend mit 1 N Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird danach mit 50 ml Wasser extra hierdt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (7.64 g) wird zur Reinigung an 300 g Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 6.78 g (RS)- α -[(Morpholinosulfonyl)methyl]-hydrozimtsäureäthylester als farbloses Öl erhalten; MS : 341 (M $^{+}$). Dieses wird in analoger Weise wie in Beispiel 1(d) beschrieben, durch enzymatische Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin in (S)- α -[(Morpholinosulfonyl)methyl]hydrozimtsäure übergeführt.

10 (S)- α -[((S)-2-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-pyrrolidinyl]sulfonyl)methyl]hydrozimtsäure:

In analoger Weise wie oben beschrieben, wird durch Umsetzung von 2-Benzyl-3-chlorsulfonylpropionsäureäthylester mit L-Prolin-tert-butylester in Gegenwart von Triäthylamin der 1-[(RS)-2-(Aethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]sulfonyl]-L-prolin-tert-butylester erhalten, der durch enzymatische Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin in (S)- α -[((S)-2-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-pyrrolidinyl]sulfonyl)methyl]hydrozimtsäure übergeführt wird.

Beispiel 4

20

Ein Gemisch von 1.98 g (3.06 mMol) (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure, 0.58 g (2.55 mMol) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol, 0.5 g (3.06 mMol) 3,4-Dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazin, 0.42 ml (3.07 mMol) Triäthylamin und 1.16 g (3.06 mMol) HBTU in 30 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur unter Argon 2 Stunden gerührt. Anschliessend wird das Dimethylformamid im Hochvakuum abgedampft und der Rückstand in 60 ml Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösung wird mit 30 ml kalter 2N Natriumbicarbonat-Lösung extrahiert und die Wasserphase mit zweimal 60 ml Essigester nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden der Reihe nach mit 30 ml kalter, gesättigter Ammoniumchloridlösung, 30 ml kalter 2N Natriumbicarbonat-Lösung und 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Es werden 2.82 g (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid als hellgelber Schaum erhalten.

35 Die als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure wurde wie folgt hergestellt:

(a) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazolpropionsäuremethylester:

40

Ein Gemisch von 5.7 (20 mMol) (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure (EPA 0236734) 4.85 g (20 mMol) L-Histidinmethylester-dihydrochlorid, 10.3 ml (81.7 mMol) N-Aethylmorpholin und 2.98 g (20 mMol) HOBT in 85 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 0-2° portionsweise mit 4.23 g (22 mMol) EDC versetzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Hochvakuum abgedampft, der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen und der Reihe nach dreimal mit 10 ml 2N Natriumbicarbonat-Lösung, zweimal mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung, zweimal mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und zweimal mit 5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Wasserphasen werden dreimal mit 20 ml Essigester extrahiert, und die gesammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (9.4 g) wird zur Reinigung an 300 g Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 8.6 g (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazolpropionsäuremethylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 436 (M $^{+}$).

55

(b) (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure:

Eine Lösung von 1.33 g (3.06 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-propionsäuremethylester in 4 ml Dioxan wird unter Eiskühlung mit 3.98 ml 1N Natronlauge tropfenweise versetzt und 30 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt, wobei der Methylester quantitativ in die entsprechende Säure übergeführt wird.

5 Anschliessend wird das Reaktionsgemisch bei 0-5° tropfenweise mit einer Lösung von 0.8 g (3.67 mMol) Di-tert-butyldicarbonat in 4 ml Dioxan versetzt und nach Entfernen des Eisbades während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 3.98 ml 1N Salzsäure und 25 ml Wasser zugefügt und mit 55 ml Essigester extrahiert. Die Wasserphase wird mit 50 ml Essigester nachgewaschen, und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und 10 unter verminderem Druck eingedampft. Es werden 1.98 g (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure als Schaum erhalten; MS : 522 (M + H)⁺.

Beispiel 5

15

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben, wird durch Kondensation von N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin mit (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)imidazol-4-propionamid als gelber Festkörper erhalten; MS : 797 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin wurde wie folgt hergestellt:

23.3 g (54.6 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazolpropionsäuremethylester in 250 ml Methylenchlorid werden mit 7,43 ml (54,6 mMol) Triäthylamin versetzt. Anschliessend werden unter Eiskühlung 9,94 g (54,6 mMol) 2,4-Dinitro-1-fluorbenzol in 100 ml Methylenchlorid innerhalb von etwa 20 Minuten zugetropft, und das Reaktionsgemisch bis zu vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt, wobei dies nach 4 Stunden der Fall ist (dünnschichtchromatographisch überprüft). Uebliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches liefert 20,5 g (62%) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidinmethylester als brauner Schaum, Rf-Wert 0,4 in einem 30:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol, MS: 602 (M + H)⁺. 20,5 g (34,07 mMol) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidinmethylester werden in 180 ml Dioxan gelöst, mit 85 ml (170,34 mMol) 2N Salzsäure versetzt und anschliessend 2,5 Stunden auf 80° erhitzt. Uebliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aether/Hexan liefert 15,7 g (78%) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin in Form eines hellgelben amorphen Festkörpers, Rf-Wert 0,2 in einem 5:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol, MS: 588 (M + H)⁺.

40

Beispiel 6

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-(4,4-difluorcyclohexyl)-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluorcyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl)methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-(p-fluorophenyl)-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-[(S)-3-cyclohexen-1-yl]-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(S)-3-cyclohexen-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-2,3-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-[(S)-3-cyclohexen-1-yl]-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(S)-3-cyclohexen-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-2,3-

dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;

- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-[(R)-3-cyclohexen-1-yl]-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(R)-3-cyclohexen-1-yl]methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- 5 - aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- 10 - aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (2S,3R,4R oder S,5R oder S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4,5-heptantriol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxyhexyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Aminodiole wurden analog zu dem Verfahren hergestellt, das in 15 WO 87/05302 zur Synthese des tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylats beschrieben ist, ausgehend vom Boc-Cyclohexylalaninmethylester gefolgt von der Grignard-Reaktion mit Cyclopropylmagnesiumbromid und Abspaltung der Boc- und Isopropyliden-Schutzgruppe analog Beispiel 1(f). Der Ersatz des Boc-Cyclohexylalaninmethylesters ergibt, ausgehend

- von Boc(4,4-Difluorcyclohexyl)alaninmethylester das (1S,2R,3S)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-(4,4-difluorcyclohexyl)-1,2-butandiol als farblosen Festkörper, MS : 264 (M + H)⁺;
- 20 - von Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]alaninmethylester das (1S,2R)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-1,2-butandiol als amorphe Feststoff, MS : 244 (M + H)⁺;
- von Boc-(p-Fluorophenyl)alaninmethylester das (1S,2R,3S)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-(p-fluorophenyl)-1,2-butandiol als farblosen Festkörper, MS : 240 (M + H)⁺;
- 25 - von Boc-3-[(S)-2-Cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester das (1S,2R,3S)-3-Amino-4-[(S)-3-cyclohexen-1-yl]-1-cyclopropyl-1,2-butandiol als gelbliches Öl, MS : 154 (M - C₄H₇O)⁺;
- von Boc-3-[(R)-2-Cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester das (1S,2R,3S)-3-Amino-4-[(R)-3-cyclohexen-1-yl]-1-cyclopropyl-1,2-butandiol als gelbliches Öl, MS : 225 (M)⁺.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Aminotriole wurden wie folgt hergestellt:

30

2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriol

35 (a) tert-Butyl [(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl) 2,3,4-trihydroxybutyl]carbamat:

Eine Lösung von 1.5 g (2.24 mMol) tert-Butyl [(1S,2S)-1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-butetyl]carbamat, hergestellt nach dem Verfahren von J.J.Platzner et al. in J.Med.Chem., 30, (10), (1987), 1729, in 10 ml Pyridin wird mit 845 mg (3.36 mMol) Osmiumtetroxid versetzt und während 3 Tagen bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 0° abgekühlt, mit 3 ml 38%iger Natriumbisulfit-Lösung versetzt und 2 Stunden gerührt. Danach wird auf Eis und Wasser gegossen und dreimal mit 250 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit jeweils 60 ml Natriumbicarbonat-, 20%iger Kupfersulfat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand (1.20 g) wird 40 zur Reinigung an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 100:10:1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei 590 mg tert-Butyl [(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]carbamat als Schaum erhalten werden, MS : 318 (M + H)⁺.

50 (b) (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriol:

Eine Lösung 270 mg tert-Butyl [(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]carbamat, 15 ml Methanol und 10 ml 2N Salzsäure wird über Nacht auf 50° erwärmt. Anschliessend wird die Reaktionslösung unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft, der erhaltene Rückstand zweimal in Toluol 55 aufgenommen und jeweils unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Das erhaltene rohe (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriol wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt; MS : 218 (M + H)⁺.

(2S,3R,4R oder S,5R oder S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4,5-heptantriol(c) tert-Butyl (4S,5R)-5-[(Z)-1-butenyl]-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

5

Ein Gemisch von 1,4 g (4,3 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat (WO 87/05302) und 1,79 g (4,3 mMol) Instantylid, bestehend aus Propyltrifphenylphosphoniumbromid und Natriumamid, in 50 ml Tetrahydrofuran wird 30 Minuten unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an 80 g Kieselgel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Methylenechlorid und Petroläther als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 900 mg tert-Butyl (4S,5R)-5-[(Z)-1-butenyl]-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat als Harz; MS : 352 (M + H)⁺.

15

(d) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S,2R oder S)-1,2-dihydroxybutyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

20

Zu einer Lösung von 900 mg (2,68 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-5-[(Z)-1-butenyl]-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat und 832 mg (6,16 mMol) 4-Methylmorpholin-4-oxid-monohydrat in 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon 22 mg (0,089 mMol) Osmiumtetroxid in Form einer 2-%igen Methylenchloridlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 150 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 150 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit 10%iger Natriumsulfit-Lösung, 1N Phosphorsäure und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 2:1-Gemisches von Methylenechlorid und Petroläther als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 370 mg tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S,2R oder S)-1,2-dihydroxybutyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat als Harz erhalten; MS : 370 (M - CH₃)⁺.

30

(e) (2S,3R,4R oder S,5R oder S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4,5-heptantriol:

Analog zu dem oben zur Herstellung des (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pentantriools beschriebenen Verfahren, wird durch Umsetzung von tert-Butyl(4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S,2R oder S)-1,2-dihydroxybutyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat das (2S,3R,4R oder S,5R oder S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4,5-heptantriol als amorpher Festkörper erhalten, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

40

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Alaninmethylester wurden wie folgt hergestellt:

Boc-(4,4-Difluorcyclohexyl)alaninmethylester und Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]alaninmethylester

(f) Eine Suspension von 65.8 g (0.22 Mol) Boc-Tyrosin-methylester und 6.6 g Rhodium/Aluminiumoxid-Katalysator (5%ig) in 175 ml Methanol wird 3 Stunden bei 50° und 4 bar Wasserstoff hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft, und der erhaltene Rückstand zur Reinigung an 1 kg Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 41.97 g Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]alaninmethylester, MS : 302 (M + H)⁺, und 6.1 g Boc-(4-oxocyclohexyl)alaninmethylester, MS : 300 (M + H)⁺, jeweils als farbloses Oel erhalten.

(g) Zu einer Lösung von 322 mg (2 mMol) Diäthylamino-Schwefeltrifluorid in 0.5 ml Methylenchlorid wird bei -78° eine Lösung von 300 mg (1 mMol) Boc-(4-oxocyclohexyl)alaninmethylester in 1.5 ml Methylenchlorid mittels einer Spritze gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch auf -10° erwärmen und röhrt 1.5 Stunden bei dieser Temperatur nach. Danach wird auf Eis und 30 ml 2N Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und zweimal mit je 60 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phas wird mit 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (450 mg) wird an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 280 mg Boc-(4,4-Difluorcyclohexyl)-

alaninmethylester als Oel erhalten; MS : 322 (M + H)⁺.

Boc-3-[(S)-2-cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester

5

(h) (S)-3-Cyclohexen-1-methanol:

Zu einer Lösung von 3,57 g (15 mMol) (R)-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-3-furyl (S)-3-cyclohexen-1-carboxylat (G.Helmchen et al., Tetrahedron Letters 1985, 26, 3095-3098) in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran und 20 ml absolutem Aether werden 0,57 g (15 mMol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, danach auf -20° abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung tropfenweise versetzt und mit Aether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Druck eingeengt. Das zurückbleibende Oel wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält bei einer Temperatur von 58° und einem Druck von 0,3 mm Hg (S)-3-cyclohexen-1-methanol als farbloses Oel, MS : 94 (M-H₂O)⁺.

20

Analyse für C ₇ H ₁₂ O:			
Berechnet:	C 74,97;	H 10,78%	
Gefunden :	C 74,83;	H 11,00%.	

25

(i) [-S)-3-Cyclohexen-1-yl]methyl p-toluolsulfonat:

Zu einer auf -10° gekühlten Lösung von 5,6 g (50 mMol) (S)-3-cyclohexen-1-methanol in 20 ml Pyridin wird eine Lösung von 10,48 g (55 mMol) p-Toluolsulfochlorid in 10 ml Pyridin langsam getropft. Die Lösung wird 64 Stunden bei -10° gerührt, danach im Hochvakuum eingedampft, und der Rückstand in Aether aufgenommen. Die Aether lösung wird nacheinander mit 1N Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und anschliessend unter verminderter Druck eingedampft. [(S)-3-Cyclohexen-1-yl]-methyl p-toluolsulfonat wird dabei als farbloses Oel erhalten; MS : 173 (M)⁺.

35

(j) (S)-1-(Brommethyl)-3-cyclohexen:

Ein Gemisch von 13,3 g (50 mMol) [(S)-3-Cyclohexen-1-yl]methyl p-toluolsulfonat und 13,0 g (150 mMol) Lithiumbromid in 100 ml absolutem Aceton wird 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingedampft, und der Rückstand in absolutem Aether aufgenommen. Die Aether lösung wird filtriert und eingedampft. Man erhält (S)-1-(Brommethyl)-3-cyclohexen, MS : 174 (M)⁺, als farbloses Oel, das direkt in der folgenden Stufe eingesetzt wird.

45

(k) (2S,5R)-2-Cyclohexen-1-ylmethyl]-2,5-dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxypyrazin:

Eine auf -78° abgekühlte Lösung von 1,78 ml (10 mMol) (2R)-(-)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 6,8 ml (11 mMol) einer Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Die Reaktionslösung wird 1 Stunde bei -78° und 1 Stunde bei -20° belassen und dann wieder auf -78° abgekühlt. Anschliessend wird eine Lösung von 1,75 g (10 mMol) (S)-1-(Brommethyl)-3-cyclohexen in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung wieder auf -10° abgekühlt, mit 5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung zweimal an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. (2S,5R)-2-[(S)-3-Cyclohexen-1-ylmethyl]-2,5-dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxy pyrazin wird als farbloses Oel erhalten; MS : 278 (M)⁺.

5

Analyse für C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ :			
Berechnet:	C 69,03;	H 9,41;	N 10,06%
Gefunden :	C 69,31;	H 9,52;	N 10,14%.

10 (1) Boc-3-[2-cyclohexen-2-yl]-L-alaninmethylester:

Ein Gemisch von 1,39 g (5 mMol) (2S,5R)-2-[(S)-3-Cyclohexen-1-ylmethyl]-2,5-dihydro-5-isopropyl-3,6-dimethoxypyrazin, 1,90 g (10 mMol) p-Toluolsulfonsäure, 10 ml 0,25N Salzsäure und 5 ml Methanol wird 16 Stunden bei Raumtemperatur und dann 2 Stunden bei 80° gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Die so erhaltene feste Masse wird in 30 ml Dimethylformamid suspendiert, mit 1,70 g (7,8 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat und 1,98 ml (14,3 mMol) Triäthylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach im Hochvakuum eingedampft, und der Rückstand zwischen Aether und Wasser verteilt. Die Aetherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält Boc-3-[(S)-2-cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester als farbloses Oel; MS : 227 (M-C₄H₈).

25

Analyse für C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ :			
Berechnet:	C 62,36;	H 8,93;	N 4,28%
Gefunden :	C 62,05;	H 9,02;	N 4,15%.

30

Boc-3-[(R)-2-cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester

In analoger Weise wie oben beschrieben, wird ausgehend von (S)-Tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-3-furyl (R)-3-cyclohexen-1-carboxylat, der Boc-3-[(R)-2-cyclohexen-1-yl]-L-alaninmethylester als farbloses Oel erhalten, MS : 227 (M-C₄H₈).

40

Beispiel 7

Eine Lösung von 32 mg (0,043 mMol) tert-Butyl [2-[[[(S)-2-[[[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropyl]sulfonyl]-2-methylpropyl]carbamat in 2 ml Dioxan wird unter Eiskühlung mit 2 ml (4 mMol) 2N Salzsäure in Dioxan versetzt und 1 Stunde gerührt. Anschliessend wird die Lösung lyophilisiert und man erhält 30 mg (S)- α -[(S)- α -[[[(2-Amino-1,1-dimethyläthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-dihydrochlorid als farbloses Pulver; MS : 646 (M + H).

50

Beispiel 8

Ein Gemisch von 300 mg (0,38 mMol) Benzyl [2-[[[(S)-2-[[[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropyl]sulfonyl]-1,1-dimethyläthyl]carbamat und 30 mg Palladium/Kohle (10%ig) in 8 ml Essigsäure wird bei Raumtemperatur während 3 Stunden hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, die Reaktionslösung eingedampft, und der erhaltenen Rückstand aus Wasser lyophilisiert. Man erhält 240 mg (S)- α -[(S)- α -[[[(2-Amino-2-methylpro-

5-pylylsulfonylmethyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamiddiacetat als farbloses, amorphes Pulver; MS : 646 (M + H)⁺.

5

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben, erhält man durch katalytische Hydrierung von Benzyl-[2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-fluorphenäthyl]sulfonyl]-1,1-dimethyläthyl]carbamat das (S)- α -[(S)- α -[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonylmethyl]-p-fluorohydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamid-diacetat als farbloses, amorphes Pulver; MS : 664 (M + H)⁺.

15

Beispiel 10

Eine Lösung von 2.82 g (ca. 3.8 mMol) rohem (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-Imidazol-4-propionamid und 0.35g (2.55 mMol) Kaliumcarbonat in 20 ml Methanol wird 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach werden 0.33 g (6.1 mMol) Ammoniumchlorid zugegeben und weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend unter verminderter Druck eingedampft, der Rückstand in 60 ml Essigester aufgenommen, und diese Lösung nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Wasserphasen werden zweimal mit 60 ml Essigester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Aether verrührt, dann abgesaugt und zur weiteren Reinigung an 150 g Kieselgel unter Verwendung eines 4:1:0.1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 1.13 g (S)- α -(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 631 (M + H)⁺.

35

Beispiel 11

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluor-cyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluor-cyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 667 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl)methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl)methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 643 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 643 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(S)-3-cyclohexen-1-ylmethyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(S)-3-cyclohexen-1-ylmethyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 737 (M + H + Matrix)⁺;
- aus (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(R)-3-cyclohexen-1-ylmethyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(R)-3-cyclohexen-1-ylmethyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 629 (M)⁺;
- aus (S)- α -(S)- α -[(tert-Butylsulfonylmethyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-

trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3RS)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]-imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 621 (M + H) ;

- aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxyhexyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxyhexyl]-imidazol-4-propionamid als kristalliner Festkörper, MS : 649 (M + H) .

10

Beispiel 12

Ein Gemisch von 100 mg (0.16 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 46 mg (0.24 mMol) 2-(Brommethyl)acrylsäureäthylester und 0.044 ml (0.32 mMol) Triäthylamin in 3 ml Methylenechlorid wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend wird die Reaktionsmischung eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 14:1:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 51 mg Aethyl 4-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]äthyl]- α -methyleneimidazol-1-propionat als amorpher Festkörper erhalten; MS : 743 (M + H) .

25

Beispiel 13

In analoger Weise wie in Beispiel 12 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 1-(Acetyloxy)äthyl-4-nitrophenylkohlenäsureester (J.Med.Chem. 1988, 31,318) das Aethylidenacetat 4-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]äthyl]imidazol-1-carboxylat als amorpher Festkörper, MS : 761 (M + H) ;
- aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (1-Chloräthyl)äthylcarbonat das Aethyl 4-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]äthyl]imidazol-1-carboxylat, MS : 703 (M + H) , und das Aethyl 5-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]äthyl]imidazol-1-carboxylat, MS : 703 (M + H) , jeweils als farbloses Oel;
- aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und Chlorameisensäureäthylester das Allyl 4-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]äthyl]imidazol-1-carboxylat als amorpher Festkörper, MS : 715 (M + H) , - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und Triphenylchlormethan das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]1-tritylimidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 873 (M + H) .

50

Beispiel 14

Eine Suspension von 250 mg (0,4 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 60 mg 18-Crown-6, 250 mg Kaliumcarbonat und 2 ml Pivalinsäurechloromethylester wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Essigester aufgenommen, und die Essig sterlösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird unter verminderter Druck eingedampft, und anschliessend das erhaltene Rohprodukt (1,3 g) zur Reinigung an 120 g Kieselgel unter Verwendung eines 200:10:1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als

Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 145 mg [4-[(S)-2-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-2-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-äthyl]imidazol-1-yl]methyl-pivalat als farblosen Festkörper; MS : 745 (M + H)⁺.

5

Beispiel 15

Zu einem Gemisch von 630 mg (1 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 20 ml (4 mMol) 0,2N Natronlauge in 20 ml Methanol werden bei 0° unter Rühren gleichzeitig 10,4 ml (2,08 mMol) einer 0,2N methanolischen Jodlösung und 2,4 ml (0,48 mMol) 0,2N Natronlauge getropft. Die farblose Reaktionsmischung wird 5 Minuten bei 0° und danach 2,5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschliessend wird mit 25 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 80 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand (750 mg) wird zur Reinigung unter Verwendung eines 15:1-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 504 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-jodimidazol-4-propionamid, MS : 757 (M + H)⁺, und 20 38 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-2,5-jodimidazol-4-propionamid, MS : 883 (M + H)⁺, jeweils als farbloser Festkörper erhalten.

25

Beispiel 16

Ein Gemisch von 355 mg (0.58 mMol) (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid, 95 mg (0.58 mMol) Benzimidazol-2-carbonsäure [Chem.Ber. 45, 3489 (1912)], 256 mg (0.58 mMol) BOP und 0.12 ml (0.58 mMol) Huenigbase in 50 ml Acetonitril wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, der Rückstand in 60 ml Essigester aufgenommen und zweimal mit 20 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 15:1-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 379 mg N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol-4-yl)äthyl]-2-benzimidazolcarboxamid als farblosen Schaum; MS : 751 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt:

(a) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat und tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

Zu einer Lösung der aus 3.94 ml (49 mMol) Cyclopropylbromid und 1.2 g (0.049 Grammatom) Magnesiumspänen in 22 ml Tetrahydrofuran hergestellten Grignardverbindung wird bei ca. 15° eine Lösung von 3.21 g (9,8 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat (WO 87/05302) in 25 ml Tetrahydrofuran getropft, und das Reaktionsgemisch anschliessend während 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach giesst man das Reaktionsgemisch auf 40 ml einer eiskalten, gesättigten Ammoniumchloridlösung und extrahiert zweimal mit je 50 ml Essigester. Die Essigesterextrakte werden mit 40 ml eiskaltem, gesättigtem Ammoniumchloridlösung gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Zur Reinigung wird der Rückstand (4.33 g) über eine mit Toluol und 1% Triäthylamin aufgezogene Säule von 110 g Kieselgel mit einem 95:5-Gemisch von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 1.9 g tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS: 368 (M + H)⁺, und 0.5 g tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-

cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS : 368 (M + H)⁺, jeweils als farbloses Öl.

(b) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol:

5 1.42 g (3.86 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, gelöst in 15 ml Methanol und 10 ml Wasser, werden mit 4 ml 7.5 N Salzsäure versetzt und 3 Stunden bei 50° gerührt. Die Reaktionslösung wird im Eisbad auf 3° abgekühlt, mit 4 ml 7.5 N Natronlauge tropfenweise versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Die erhaltene Suspension wird 10 unter verminderter Druck eingedampft, zweimal mit 10 ml Toluol azeotrop entwässert, und der Rückstand dreimal mit 10 ml eines 95:5-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol ausgerührt. Der unlösliche Rückstand wird abfiltriert, und das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (1.14 g) wird in 15 ml Aether suspendiert und danach abfiltriert. Man erhält 0.58 g (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol als farblose Kristalle, Smp. 141-142°.

15

(c) (S)-N [(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-trityl- α -(tritylamino)imidazol-4-propionamid:

20 Ein Gemisch von 0.65 g (2.86 mMol) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol, 1.27 g (2.86 mMol) BOP, 1.85 g (2.86 mMol) Ditrityl-L-Histidin (Tetrahedron Lett. 1987, 6031) und 0.59 ml (2.86 mMol) Hünigbase in 25 ml Acetonitril wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, und der erhaltene Rückstand in 150 ml Essigester aufgenommen, zweimal mit 50 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, und die 25 organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt zur Reinigung an 120 g Kieselgel unter Verwendung eines 40:1-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 1.52 g (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-trityl- α -(tritylamino)imidazol-4-propionamid als farbloser Schaum erhalten; MS : 849 (M + H)⁺.

30

(d) (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid:

35 Eine Lösung von 1.52 g (1.79 mMol) (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-trityl- α -(tritylamino)imidazol-4-propionamid in einem Gemisch von 95.5 ml Methylenechlorid, 3 ml Methanol und 1,5 ml Trifluoressigsäure wird 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 150 ml 2N Kaliumbicarbonat-Lösung und 150 ml Methylenechlorid zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung 40 an 100 g Kieselgel unter Verwendung eines 150:10:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 1.03 g (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid als farbloser Schaum erhalten; MS : 607 (M + H)⁺.

45

Beispiel 17

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

50 - Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und Indol-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid;
 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 5-Hydroxyindol-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-hydroxyindol-2-carboxamid;
 55 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und Benzothiazol-2-carbonsäure (Chem.Ber. 37, 3731) das (S)- α -Benzothiazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid;

aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S-1-cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und Pyrrol-2-carbonsäure das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -pyrrol-2-carboxamido-1-tritylimidazol-4-propionamid;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S-1-cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und α -Benzyl-phenylpropionsäure (Ann.Chem. 691, 61) das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(2,2-dibenzylacetamido)-1-tritylimidazol-4-propionamid, R_f = 0.25 (Methylenchlorid/Methanol 20:1);
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und (RS)-3,4-Dihydro-2,3-(1H)-Isochinolin-1-carbonsäure-2-äthylester (EPA 0189203) das (RS)-3-(RS)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isochinolin-1-carbonsäureäthylester, R_f = 0.65 und 0.6 (- (Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 150:10:0.1)).

15

Beispiel 18

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (R oder S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-4-thiazol-propionamid und Indol-2-carbonsäure das N-[(R oder S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(4-thiazolyl)äthyl]indol-2-carboxamid als farbloser Festkörper, MS : 525 ($M + H$) ;
- aus (R oder S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-4-thiazol-propionamid und Benzimidazol-2-carbonsäure das N-[(R oder S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(4-thiazolyl)äthyl]-2-benzimidazolcarboxamid als farbloser Festkörper, MS : 526 ($M + H$) .

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (R)- und (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-4-thiazolpropionamid wurde wie folgt hergestellt:

30

(a) tert-Butyl [(RS)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(4-thiazolyl)äthyl]carbamat (1:1 Epimerengemisch):

In Analogie zu dem in Beispiel 16(c) beschriebenen Verfahren, wird durch Kondensation von (RS)-Boc-3-(4-Thiazolyl)alanin, hergestellt nach der in EPA 0274259 beschriebenen Synthese, und 3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das tert-Butyl [(RS)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(4-thiazolyl)äthyl]carbamat (1:1 Epimerengemisch) als farbloser Festkörper erhalten; MS : 482 ($M + H$) .

(b) (R)- und (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-4-thiazolpropionamid:

Ein Gemisch von 900 mg (1.87 mMol) tert-Butyl [(RS)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(4-thiazolyl)äthyl]carbamat (1:1 Epimerengemisch) und 9.3 ml 2N Salzsäure in 30 ml Methanol wird 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das erhaltene Produkt zur Trennung der Epimeren an 90 g Kieselgel unter Verwendung eines 150:10: 1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 410 mg des weniger polaren Epimeren, R_f = 0,2 (Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 150:10:1). MS : 382 ($M + H$), und 293 mg des polareren Epimeren, R_f = 0,15 (Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 150:10:1), MS : 382 ($M + H$), MS : 382 ($M + H$) .

Beispiel 19

55

Ein Gemisch von 200 mg (0,55 mMol) (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 174 mg (0,57 mMol) (RS)- α -(Sulfonylmethyl)hydrozimtsäure-guanidinsalz, 95 mg (0,7 mMol) HOBT, 62 mg (0,61 mMol) Triäthylamin und 231 mg (0,61 mMol) HBTU in 50

ml Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum zur Trockene eingedampft, und das erhaltene Rohprodukt zur Reinigung an 50 g Kieselgel mit einem 9:1- bis 1:1-Gemisch von Wasser und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Zur Trennung der beiden erhaltenen Epimeren wird diese Chromatographie nochmals durchgeführt. Nach dem 5 Lyophilisieren aus Dioxan/Wasser erhält man 81 mg des weniger polaren (R oder S)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropansulfonsäure-guanidinsalzes und 40 mg des polareren (S oder R)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropansulfonsäure-guanidinsalze, jeweils als farbloses Pulver.

10 Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt: Ein Gemisch von 343 mg (1,51 mMol) (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol, 995 mg (1,66 mMol) (Fmoc)₂His-OH, 0,21 ml (1,61 mMol) 4-Aethylmorpholin, 449 mg (3,22 mMol) HOBT und 347 mg (1,81 mMol) EDC in 20 ml Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen 15 gelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand auf ein Gemisch von Eis und 90 ml Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die drei Essigesterextrakte werden nacheinander mit 70 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 70 ml 2N Natriumbicarbonat-Lösung und 70 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird in 60 ml Methylenechlorid und 2 ml Piperidin 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Hexan angerieben und abfiltriert. Das Filtrat wird mit einem 65:10:1-Gemisch von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel an 70 g Kieselgel chromatographiert, wobei man 390 mg (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farblosen Schaum erhält; MS : 365 (M + H). 20

25 Das als Ausgangsstoff eingesetzte (RS)- α -(Sulfomethyl)hydrozimtsäure-guanidinsalz wurde wie folgt hergestellt:

30 (a) (RS)- α -(Sulfomethyl)hydrozimtsäureäthylester-guanidinsalz

Zu einer Lösung von 4,73 g (16,2 mMol) rohem 2-Benzyl-3-chlorsulfonyl-propionsäureäthylester, hergestellt nach dem in EPA 0236734 beschriebenen Verfahren, in 150 ml Methylenchlorid und 40 ml Dimethylformamid, werden bei -10° 5,06 g (28 mMol) Guanidincarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und danach eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 35 Methylenchlorid und Wasser verteilt, die Wasserphase abgetrennt, unter verminderter Druck eingedampft, und der erhaltene Rückstand an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 9:1- bis 1:1-Gemisches von Wasser und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus einem Gemisch von Methanol und Aether umkristallisiert. Es werden 3,29 g (RS)- α -(Sulfomethyl)-hydrozimtsäureäthylester-guanidinsalz als farblose Kristalle erhalten.

40

Analyse für C ₁₂ H ₁₆ O ₅ S ⁺ CH ₅ N ₃ :				
Berechnet:	C 47,12;	H 6,39;	N 12,68;	S 9,67%
Gefunden :	C 47,03;	H 6,39;	N 12,68;	S 9,51%.

45

50 (b) (RS)- α -(Sulfomethyl)hydrozimtsäure-guanidinsalz:

Eine Lösung von 3,11 g (9,4 mMol) (RS)- α -(Sulfomethyl)hydrozimtsäureäthylester-guanidinsalz in 400 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird die Reaktionslösung unter verminderter Druck eingedampft, und der erhaltene Rückstand zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 9:1- bis 1:1-Gemisches von Wasser und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Lyophilisieren aus Wasser werden 0,6 g (RS)- α -(Sulfomethyl)hydrozimtsäure-guanidinsalz als farbloses Pulver erhalten, MS : 243 (M-H)⁻.

Beispiel 20

In analoger Weise wie in Beispiel 19 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5 - Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-Boc-(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäure das tert-Butyl [(1R,2S)-1-benzyl-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-2-hydroxyäthyl]carbamat als amorpher Festkörper, MS : 642 (M + H) ;

10 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 2-(S)-[(4-Morpholinylcarbonyl)oxy]-3-phenylpropionsäure das (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 4-morpholincarboxylat als amorpher Festkörper, MS : 626 (M + H) ;

15 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 2-(S)-[(1-Piperidinylcarbonyl)oxy]-3-phenylpropionsäure das (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 1-piperidincarboxylat als amorpher Festkörper, MS : 625 (M + H) .

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Phenylpropionsäuren wurden wie folgt hergestellt:

2-(S)-[(4-Morpholinylcarbonyl)oxy]-3-phenylpropionsäure wurde, ausgehend von L-Phenylmilchsäuremethylester, nach dem in J.Med.Chem., 31, (1988), 2277 beschriebenen Verfahren erhalten.

20 2-(S)-[(1-piperidinylcarbonyl)oxy]-3-phenylpropionsäure wurde ebenfalls ausgehend von L-Phenylmilchsäuremethylester in Analogie zu dem in J.Med.Chem., 31, (1988) 2277 beschriebenen Verfahren erhalten, indem anstelle von Morpholin Piperidin eingesetzt wurde.

25

Beispiel 21

In analoger Weise wie in Beispiel 19 beschrieben, wurde durch Kondensation von (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid mit Fmoc-Phenol das 9H-Fluoren-9-ylmethyl-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamat erhalten, das durch Umsetzung mit Piperidin in Methylchlorid in das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(3-phenyl-L-alanyl)amino]imidazol-4-propionamid übergeführt wurde. Die weitere Kondensation mit Boc-D-Pro-OH, analog Beispiel 19, lieferte den (R)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-Cyclohexylmethyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]-carbamoyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester als amorphen Festkörper, MS : 709 (M + H) .

40

Beispiel 22

In analoger Weise wie in Beispiel 21 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

45 - Aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(3-phenyl-L-alanyl)amino]imidazol-4-propionamid und 1-tert-Butyl 4-hydrogen N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(1-tert-butoxyformamidoäthyl]-L-aspartat das Di-tert-butyl N-[(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-phenäthyl]carbamoyl]äthyl]äthylendicarbamat als amorpher Festkörper, MS: 926 (M + H) ;

50 - aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(3-phenyl-L-alanyl)amino]imidazol-4-propionamid und L-Pyroglutaminsäure das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -[(S)-5-oxo-2-pyrrolidincarboxamido]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 623 (M + H) ;

55 - aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(3-phenyl-L-alanyl)amino]imidazol-4-propionamid und Boc-Aminoisobuttersäure das tert-Butyl [1-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-phenäthyl]carbamoyl]-1-methyläthyl]carbamat als amorpher Festkörper, MS : 697 (M + H) ;

4145337) das Di-tert-butyl N-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-

dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]methyl]äthylendicarbamat als amorpher Festkörper, MS : 813 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-tert-Butyl 4-hydrogen N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-aspartat wurde wie folgt hergestellt:

5

(a) 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxymamido)acetyl]-L-aspartat:

Ein Gemisch von 12 g (54 mMol) L-Asparaginsäure-4-benzylester, 10 ml konzentrierter Schwefelsäure und 100 ml flüssigem Isobutylen in 100 ml trockenem Dioxan wird in einer Druckflasche über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in 500 ml eiskalte 1N Natriumhydroxid-Lösung getropft. Die wässrige Phase wird dreimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene dickflüssige Öl (13,85 g) wird in 250 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 9,55 g (54,5 mMol) Boc-Glycin, 20,7 g (54,5 mMol) HBTU und 6 ml (54,5 mMol) N-Methylmorpholin während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, und der erhaltene Rückstand in Aether aufgenommen. Die organische Phase wird mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Hexan und Aether als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxyformamido)acetyl]-L-aspartat als ein dickflüssiges Öl; MS : 437 (M + H)⁺.

25

(b) 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxyformamido)thioacetyl]-L-aspartat:

Eine Lösung von 14,8 g (33,9 mMol) 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxyformamido)acetyl]-L-aspartat und 6,9 g (17 mMol) Lawesson-Reagenz in 140 ml trockenem Toluol wird 2,5 Stunden auf 100° erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, und der Rückstand dreimal mit 500 ml eines 9:1-Gemisches von Hexan und Aether ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 9:1-Gemisches von Hexan und Aether als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxyformamido)thioacetyl]-L-aspartat als dickflüssiges Öl erhalten wird; MS : 452 (M)⁺.

35

(c) 4-Benzyl 1-tert-butyl (E/Z)-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)-1-(methylthio)äthyliden]-L-aspartat:

Ein Gemisch von 1,1 g (2,43 mMol) 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[(1-tert-butoxyformamido)thioacetyl]-L-aspartat, 1,95 ml Methyljodid und 0,92 g Kaliumcarbonat in 50 ml Aceton wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, und der Rückstand in Aether aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. 4-Benzyl 1-tert-butyl N-[2-(1-tert-butoxyformamido-1-methylthio)äthyliden]-L-aspartat wird als ein Gemisch der E- und Z-Isomeren erhalten; MS : 467 (M + H)⁺.

45

(d) 3-[(Benzylxy)carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester:

Ein Gemisch von 0,5 g (1,1 mMol) 4-Benzyl 1-tert-butyl (E/Z)-N-[2-(1-tert-butoxyformamido-1-methylthio)äthyliden]-L-aspartat, 1,0 g Natriumcyanborhydrid und 0,5 ml Essigsäure in 10 ml Methanol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, und der Rückstand in Aether aufgenommen. Die Aetherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Cyclohexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei 3-[(Benzylxy)carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester als dickflüssig s Öl erhalten wird; MS : 423 (M + H)⁺.

55

(e) 3-(Benzylxy)carbonyl]-N-[(tert-butoxy)carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester:

Ein Gemisch von 350 mg (0,83 mMol) 3-[(Benzylxy)carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester, 10 mg (0,08 mMol) Dimethylaminopyridin, 1 ml (7,2 mMol) Triäthylamin und 200 mg (0,9 mMol) Di-tert-butylcarbonat in 5 ml Acetonitril wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand in Aether aufgenommen. Die Aetherlösung wird nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser, 1M Weinsäure-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 7:3-Gemisches von Cyclohexan und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. 3-[(Benzylxy)carbonyl]-N-[tert-butoxy]carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester wird als dickflüssiges Oel erhalten, MS : 523 (M + H)⁺.

10

(f) 1-tert-Butyl 4-hydrogen N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-aspartat:

Eine Suspension von 250 mg (0,48 mMol) 3-[(Benzylxy)carbonyl]-N-[tert-butoxy]carbonyl]-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-alanin-tert-butylester und 50 mg Palladium/Kohle (5%ig) in 10 ml Aethanol wird unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, und die Lösung unter verminderter Druck eingedampft. 1-tert-Butyl 4-hydrogen N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(1-tert-butoxyformamido)äthyl]-L-aspartat wird als farbloser Schaum erhalten; MS : 433 (M + H)⁺.

20

Beispiel 23

Ein Gemisch von 147 mg (0.64 mMol) (1S oder R,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol, 365 mg (0.7 mMol) (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]-hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure, 71 mg (0.7 mMol) Triäthylamin, 114 mg (0.7 mMol) HOBT und 285 mg (0.7 mMol) HOBTU in 15 ml Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach wird das Dimethylformamid am Hochvakuum abgedampft, und der Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen. Die Essigesterphase wird mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Man erhält das (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]-hydrocinnamamido]-N-[-(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid als gelblichen Schaum.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (1S oder R,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol wurde wie folgt hergestellt:

(a) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat und tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat:

Eine Lösung von 4.0 g (10.8 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat in 50 ml Methylchlorid wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 2.6 g (16.3 mMol) Diäthylamino-Schweifeltrioxid versetzt. Die rötliche Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit 50 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird zur Reinigung und Auf trennung der resultierenden Epimeren unter Verwendung von Methylchlorid als Eluierungsmittel an 300 g Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1.90 g des weniger polaren Epimeren tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat, MS : 354 (M - CH₃)⁺, und 1.08 g des polareren Epimeren tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat, MS : 354 (M - CH₃)⁺, jeweils als farbloses Oel.

55 (b) (1S oder R,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol:

Eine Lösung von 0.7 g (1.9 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidin-carboxylat in 3 ml Methylchlorid wird bei Raumtempera-

tur mit 3 ml eines frisch hergestellten 1:1-Gemisches einer 1M Phenollösung und einer 1M Trimethylchlor-silaniösung, beide jeweils in Methylenechlorid, versetzt. Die Reaktionslösung wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend auf 30 ml eiskalte, gesättigte Natriumcarbonat-Lösung gegossen und zweimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird danach über Natriumsulfat 5 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt (300 mg) wird zur Reinigung an 100 g Kieselgel unter Verwendung eines 9:1:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Isopropanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 230 mg (1S oder R,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol als farbloser Schaum erhalten; MS : 230 (M + H)⁺.

Die als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]-10 hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure wurde wie folgt hergestellt:

(c) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäuremethylester:

15 Ein Gemisch von 5.7 (20 mMol) (S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure (EPA 0236734) 4.85 g (20 mMol) L-Histidinmethylester-dihydrochlorid, 10.3 ml (81.7 mMol) N-Aethylmorpholin und 2.98 g (20 mMol) HOBT in 85 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 0-2° portionsweise mit 4.23 g (22 mMol) EDC versetzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Hochvakuum abgedampft, der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen und der Reihe nach 20 dreimal mit 10 ml 2N Natriumbicarbonat-Lösung, zweimal mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung, zweimal mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und zweimal mit 5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Wasserphasen werden dreimal mit 20 ml Essigester extrahiert, und die gesammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (9.4 g) wird zur Reinigung an 300 g Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-25 Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 8.6 g (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäuremethylester als farbloser Schaum erhalten; MS : 436 (M + H)⁺.

30 (d) (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure:

Eine Lösung von 1.33 g (3.06 mMol) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäuremethylester in 4 ml Dioxan wird unter Eiskühlung mit 3.98 ml 1N Natronlauge tropfenweise 35 versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei der Methylester quantitativ in die entsprechende Säure übergeführt wird.

Anschliessend wird das Reaktionsgemisch bei 0-5° tropfenweise mit einer Lösung von 0.8 g (3.67 mMol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 4 ml Dioxan versetzt und nach Entfernen des Eisbades während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 3.98 ml 1N Salzsäure und 25 ml Wasser zugefügt 40 und mit 55 ml Essigester extrahiert. Die Wasserphase wird mit 50 ml Essigester nachgewaschen, und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 1.98 g (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure als Schaum erhalten; MS : 522 (M + H)⁺.

45

Beispiel 24

50 In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1R oder S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol das (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- 55 - aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)-methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;

- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S,2R,3S)-3-Amino-1-azido-4-cyclohexyl-1cyclopropyl-2-butanol das (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;

5 - aus (s)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (2R/S,3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-cyclopropyl-2,3-pentandiol das (S)- α -[(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R/S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine wurden wie folgt hergestellt:

10

(IR oder S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol

In analoger Weise wie in Beispiel 23(b) beschrieben, wurde aus tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyclopropylfluormethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat nach Abspaltung der Boc- und Isopropylidene-Schutzgruppe das (1R oder S,2R, 3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1-fluor-2-butanol als farbloses Oel erhalten, MS : 230 (M + H)⁺.

20 (1S,2R,3S)-3-Amino-1-azido-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-butanol

(a) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropylazidomethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

25

Ein Gemisch von 1,63 g (25 mMol) Natriumazid, 1,5 ml Wasser und 10 ml Benzol wird unter Eiskühlung (<10°) und Rühren tropfenweise mit 0,67 ml (12,5 mMol) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Danach wird auf 0° abgekühlt, die Benzolphase abdekantiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die so erhaltene Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung wird zu einem Gemisch von 368 mg (1 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat und 289 mg (1,1 mMol) Triphenylphosphin in 5 ml Benzol gegeben. Anschliessend werden 0,15 ml (1,1 mMol) Azodicarbonsäurediäthylester zugegeben, und das Reaktionsgemisch unter Argon bei Raumtemperatur über Nacht weitergerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 3:1-Gemisches von Toluol und Essigester als 30 Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 210 mg tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropyl-azidomethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS : 393 (M + H)⁺, als allmählich kristallisierendes Oel sowie 130 mg Edukt erhalten.

35

40 (b) (1S,2R,3s)-3-Amino-1-azido-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-butanol:

Analog zu dem oben zur Herstellung des (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pentantriools beschriebenen Verfahren, wird durch Umsetzung von tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-cyclopropyl-azidomethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat das (1S,2R,3S)-3-Amino-1-azido-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-butanol als Oel erhalten, MS : 253 (M + H)⁺.

(2R/S,3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-cyclopropyl-2,3-Pentandiol

50 (c) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-(cyclopropylcarbonyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

Ein Gemisch von 500 mg (1.36 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-cyclopropylhydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat und 750 mg (1.77 mMol) 1,1-Dihydro-1,1,1-triacetoxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on in 10 ml Methylenchlorid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 50 ml Aether und 20 ml 2N Natronlaug zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 20 ml 2N Natronlaug ge waschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 400 mg tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-(cyclopropylcarbonyl)-2,2-

dimethyl-3-oxazolidincarboxylat als gelbes Oel; MS : 366 (M + H)⁺.

5 (d) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R/S)-1-cyclopropyl-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

Eine Lösung von 400 mg (1.09 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-(cyclopropylcarbonyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat in 10 ml Diäthyläther wird bei 0° mit 3.9 ml einer 1.36 M Lösung von Methylmagnesiumjodid in 5 ml Diäthyläther innerhalb von 5 Minuten versetzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0° abgekühlt und mit 30 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 20 ml Diäthyläther extrahiert, danach werden die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wird der Rückstand an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 3:1-Gemisches von Petroläther und Aether als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 338 mg tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R/S)-1-cyclopropyl-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat als kristallinen Festkörper; MS : 366 (M-CH₃)⁺.

20 (e) (2R/S,3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-cyclopropyl-2,3-pentandiol:

Analog zu dem oben zur Herstellung des (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriols beschriebenen Verfahren, wird durch Umsetzung von tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R/S)-1-cyclopropyl-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat das (2R/S,3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-2-cyclopropyl-2,3-pentandiol als amorpher Festkörper erhalten, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Beispiel 25

30

In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben, wird durch Kondensation von N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)-methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin und (2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxy-1-butanon das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-3-oxopropyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)imidazol-4-propionamid als gelber Festkörper erhalten, MS : 795 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin wurde wie folgt hergestellt:

23.3 g (54.6 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazolpropionsäuremethylester in 250 ml Methylenechlorid werden mit 7,43 ml (54.6 mMol) Triäthylamin versetzt. Anschliessend werden unter Eiskühlung 9,94 g (54.6 mMol) 2,4-Dinitro-1-fluorbenzol in 100 ml Methylenechlorid innerhalb von etwa 20 Minuten zugetropft, und das Reaktionsgemisch bis zu vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt, wobei dies nach 4 Stunden der Fall ist (dünnschichtchromatographisch überprüft). Uebliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches liefert 20,5 g (62%) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidinmethylester als braunen Schaum, Rf-Wert 0,4 in einem 30:1-Gemisch von Methylenechlorid und Methanol, MS: 602 (M + H)⁺. 20,5 g (34,07 mMol) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)-methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidinmethylester werden in 180 ml Dioxan gelöst, mit 85 ml (170,34 mMol) 2N Salzsäure versetzt und anschliessend 2,5 Stunden auf 80° erhitzt. Uebliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aether/Hexan liefert 15,7 g (78%) N-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin in Form eines hellgelben amorphen Festkörpers, Rf-Wert 0,2 in einem 5:1-Gemisch von Methylenechlorid und Methanol, MS: 588 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxy-1-butanon wurde wie folgt hergestellt:

55

(2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxy-1-butanon:

Analog zu dem in Beispiel 24 zur Herstellung d s (2RS,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1,2,3-pantantriols

beschriebenen Verfahren, wird ausgehend von tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-(cyclopropylcarbonyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat das (2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxy-1-butanon erhalten, MS : 226 (M + H)⁺.

5

Beispiel 26

Ein Gemisch von 62.8 mg (0.1 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-3-oxopropyl]imidazol-4-propionamid, 12 mg (0.2 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.027 ml (0.2 mMol) Triäthylamin in 2.5 ml Methanol wird 20 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das erhaltene Rohprodukt zur Reinigung an 10 g Kieselgel unter Verwendung eines 8:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 28 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,E/Z = 2:1)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-3-(hydroxyimino)-propyl]imidazol-4-propionamid als amorphen Festkörper; MS : 644 (M + H)⁺.

20

Beispiel 27

Eine Lösung von 85 mg (0.12 mMol) (R)-2-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester in 1 ml Methanol und 1 ml 2N Salzsäure wird 2 Stunden bei 50° gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und zweimal mit Toluol azeotrop entwässert. Zur Reinigung wird der Rückstand an 20 g Kieselgel unter Verwendung eines 65:10:1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Die erhaltenen 50 mg Rohprodukt werden danach in einem Methylenchlorid-Methanol-Aether-Gemisch umgefällt. Man erhält 35 mg (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(S)- α -(D-propylamino)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloses Pulver; MS : 609 (M + H)⁺.

35

Beispiel 28

In analoger Weise wie in Beispiel 27 beschrieben, wurden folgende Verbindungen erhalten:

- Aus Di-tert-butyl N-[(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]-äthylendicarbamat das N2-(2-Aminoäthyl)-N4-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]-L-asparagin als amorpher Festkörper, MS : 670 (M + H)⁺;
- aus Di-tert-butyl N-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]methyl]äthylendicarbamat das (S)- α -[(S)- α -(2-[2-Aminoäthyl]amino)acetamido]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 612 (M + H)⁺.

50

Beispiel 29

Ein Gemisch von 610 mg (0.8 mMol) rohem (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid und 110 mg (0.8 mMol) Kaliumcarbonat in 10 ml Methanol wird 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend werden 100 mg (1.9 mMol) Ammoniumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt und danach unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Essigester gelöst und nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Wasserphasen werden zweimal mit 20 ml Essigester nachextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck

eingedampft. Der Rückstand (300 mg Schaum) wird zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 9:1:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Isopropanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Lyophilisieren aus Dioxan werden 95 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloses Pulver erhalten; MS : 633 (M + H)⁺.

Beispiel 30

10 In analoger Weise wie in Beispiel 29 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:
 - Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid als farbloser, amorpher Festkörper, MS : 633 (M + H)⁺;
 15 - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid, MS : 631 (M + H)⁺, als amorpher Festkörper;
 - aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-Z-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid, MS : 656 (M + H)⁺;
 20 - aus (S)- α -[(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R/S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-
 25 hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R/S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid, MS 645 (M + H)⁺, als amorpher Festkörper.

Beispiel 31

30

Ein Gemisch von 375 mg (0.39 mMol) (S)- α -2-Benzimidazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 1.8 g (15.6 mMol) Pyridinium-hydrochlorid in 40 ml Methanol wird 3.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand zwischen 100 ml Essigester und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit 100 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 100 ml 2N Kaliumbicarbonat-Lösung gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an 40 g Kieselgel unter Verwendung eines 6:1-gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 110 mg N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-2-benzimidazolcarboxamid als amorpher Festkörper erhalten; MS : 509 (M + H)⁺.

Beispiel 32

45

In analoger Weise wie in Beispiel 31 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:
 - Aus N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 508 (M + H)⁺;
 - aus N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-hydroxyindol-2-carboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-5-hydroxy-indol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 524 (M + H)⁺;
 - aus (S)- α -Benzothiazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid das (S)- α -Benzothiazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS

: 526 (M + H)⁺ ;
 - aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -pyrrol-2-carboxamido-1-tritylimidazol-4-propionamid das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -pyrrol-2-carboxamidoimidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 458 (M + H) ;
 5 - aus (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(2,2-dibenzylacetamido)-1-tritylimidazol-4-propionamid das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(2,2-dibenzylacetamido)imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 587 (M + H) ;
 - aus Aethyl (RS)-3-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-10 2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isochinolincarboxylat (1:1 Epimerengemisch) das Aethyl (RS)-3-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-3,4-dihydro-2(1H)-isochinolincarboxylat (1:1 Epimerengemisch) als amorpher Festkörper, MS : 596 (M + H) .

15

Beispiel 33

In analoger Weise wie in Beispiel 29 beschrieben, wurde, ausgehend von (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-3-oxopropyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)imidazol-4-propionamid durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxy-3-oxopropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper erhalten; MS : 629 (M + H) .

25

Beispiel 34

Eine Suspension von 450 mg (0.57 mMol) Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]-cyclopropylcarbamat und 90 mg Palladium/Kohle (10%ig) in 20 ml Eisessig wird während 5.5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft, und der erhaltene Rückstand (440 mg) zur Reinigung unter Verwendung eines 140:10:1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 103 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(S oder R)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolindinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper erhalten; MS : 660 (M + H) .

Das als Ausgangsstoff eingesetzte Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat wurde wie folgt hergestellt:

(a) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat (und tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat):

Ein Gemisch von 733 mg (2.16 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5-[(RS)-2-oxiranyl]-3-oxazolidincarboxylat (WO 88/4664) und 2 ml Cyclopropylamin in 15 ml Methanol wird über Nacht bei 50° unter Argon gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand 50 zur Reinigung und Trennung der Epimeren an 100 g Kieselgel unter Verwendung eines 98:2-Gemisches von Chloroform und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 185 mg des weniger polaren tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS : 397 (M + H)⁺, und 341 mg des polareren tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, MS : 397 (M + H)⁺, jeweils 55 als farbloses Oel.

(b) tert-Butyl (4S,5R)-5-[(S)-2-[1-(benzyloxy)-N-cyclopropylformamido]-1-hydroxyäthyl]-4-(cyclohexylmethyl)-

2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat:

Ein Gemisch von 180 mg (0.45 mMol) tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(S)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, 0.126 ml (0.98 mMol) Triäthylamin 5 und 136 mg (0.545 mMol) N-Benzylloxycarbonyloxy)succinimid in 5 ml Methylenchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der Rückstand auf Eis und 2N Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und dann dreimal mit je 150 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wird mit 70 ml Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 296 mg tert-Butyl (4S,5R)-5-[(S)-2-[1-(benzyloxy)-N-cyclopropylformamido]-1-hydroxyäthyl]-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-3-10 oxazolidincarboxylat als farbloses Öl erhalten; MS : 531 (M + H)⁺.

(c) Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-amino-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat:

15 In analoger Weise wie in Beispiel 24 beschrieben, wurde nach Abspaltung der Boc- und Isopropyliden-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol aus tert-Butyl (4S,5R)-5-[(S)-2-[1-(benzyloxy)-N-cyclopropylformamido]-1-hydroxyäthyl]-4-(cyclohexylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat das Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-amino-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat als amorpher Festkörper erhalten.

20

(d) Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-[(S)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat:

25 In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben, wurde durch Kondensation von (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionsäure und Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-amino-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat und anschliessender Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels Kaliumcarbonat in Methanol, analog Beispiel 29, das Benzyl [(2S oder R,3R,4S)-4-[(S)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-5-30 cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat hergestellt.

Beispiel 35

35

In analoger Weise wie in Beispiel 34 beschrieben, wurde durch katalytische Hydrierung von Benzyl [(2R oder S,3R,4S)-4-[(S)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat das (S)-α-[(S)-α-[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-40 hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper erhalten; MS : 660 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte benzyl [(2R oder S,3R,4S)-4-[(S)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat wurde wie folgt hergestellt:

Ausgehend von tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-[(R)-2-(cyclopropylamino)-1-hydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylat, wurde in einer zu Beispiel 34(b)-(d) analogen Weise durch Einführung der Benzylloxycarbonyl-Schutzgruppe mittels N-Benzylloxycarbonyloxy)succinimid, gefolgt von der Abspaltung der Boc- und Isopropyliden-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol, das Benzyl [(2R oder S,3R,4S)-4-[(S)-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamido]-5-cyclohexyl-2,3-dihydroxypentyl]cyclopropylcarbamat erhalten.

50

Beispiel 36

55 Eine Suspension von 60 mg (0,09 mMol) (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]-α-[(S)-α-[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]imidazol-4-propionamid und 20 mg Palladium/Kohle (5%ig) in 15 ml Methanol wird 4 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft. Das Rohpro-

dukt (40 mg) wird zur Reinigung an 10 g Kieselgel unter Verwendung eines 80:10:1-Gemisches von Methylchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 35 mg (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Amino-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 630 (M + H)⁺.

5

Beispiel 37

10 Eine Lösung von 90 mg (0.3 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(4-oxocyclohexyl)äthyl]imidazol-4-propionamid in 1 ml Methanol und 1 ml 2N Salzsäure wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Reaktionslösung eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an 20 g Kieselgel unter Verwendung eines 14:1:0.1-Gemisches von Methylchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert.

15 Es werden 13 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxy-1-[(4-oxocyclohexyl)methyl]propyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 684 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(4-oxocyclohexyl)äthyl]imidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt:

20

(a) Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]alaninmethylester:

25 Eine Suspension von 65,8 g (0,22 Mol) Boc-Tyrosinmethylester und 6,6 g Rhodium/Aluminiumoxid-Katalysator (5%ig) in 175 ml Methanol wird 3 Stunden bei 50° und 4 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschliessend wird der Katalysatorabfiltriert, das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft, und der erhaltene Rückstand zur Reinigung an 1 kg Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 41,97 g Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]-alaninmethylester, MS : 302 (M + H)⁺, und 6,1 g Boc-(4-Oxocyclohexyl)alaninmethylester, MS : 300 (M + H)⁺, jeweils als farbloses Oel, erhalten.

(b) (1S,2R,3S)-Amino-1-cyclopropyl-4-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-1,2-butandiol:

35 Diese Verbindung wurde analog zu dem Verfahren, das in WO 87/05302 zur Synthese des tert-Butyl(4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylats aus Boc-Cyclohexylalaninmethylester beschrieben ist, durch Ersatz des Boc-Cyclohexylalaninmethylesters durch Boc-[(RS)-4-Hydroxycyclohexyl]alaninmethylester, gefolgt von der Grignard-Reaktion mit Cyclopropylmagnesiumbromid und Abspaltung der Boc- und Isopropyliden-Schutzgruppe analog Beispiel 16(a) und (b) als amorpher Festkörper erhalten, MS : 244 (M + H)⁺.

(c) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid:

45 Analog zu den in Beispiel 23 und 29 beschriebenen Verfahren, wird durch Kondensation von (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure mit (1S,2R)-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-1,2-butandiol und nachfolgender Abspaltung der Boc-Schutzgruppe das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]-methyl]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper erhalten; MS : 647 (M + H)⁺.

(d) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]äthyl]imidazol-4-propionamid:

Ein Gemisch von 300 mg (0.46 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[

(1S,2R,3S)-1-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]methy]-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 300 mg (1.5 mMol) p-Toluolsulfonsäure und 15 ml (122 mMol) 2,2-Dimethoxypropan in 5 ml Aceton wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Eis und 70 ml 2N Natriumbicarbonat-Lösung gegossen und zweimal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 70 ml Wasser gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 14:1:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 270 mg (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]äthyl]imidazol-4-propionamid als farblosen Schaum; MS : 687 (M + H)⁺.

(e) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(4-oxocyclohexyl)äthyl]imidazol-4-propionamid:

Ein Gemisch von 260 mg (0.38 mMol) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[(RS)-4-hydroxycyclohexyl]äthyl]imidazol-4-propionamid und 300 mg (1.9 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in 5 ml Dimethylsulfoxid wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dreimal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 70 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 70 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (190 mg) wird an 20 g Kieselgel unter Verwendung eines 14:1:0.1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 90 mg (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(S)-1-[(4R,5S)-5-cyclopropyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-(4-oxocyclohexyl)äthyl]imidazol-4-propionamid als farbloses Öl; MS : 685 (M + H)⁺.

Beispiel 38

30

Eine Lösung von 335 mg (0,44 mMol) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-jodimidazol-4-propionamid und 79 mg (0,88 mMol) Kupfer-(I)-cyanid in 25 ml Dimethylformamid wird über Nacht bei 120° unter Argon gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, der Rückstand in 30 ml eines 95:5-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol aufgeschlämmt und über Dicalite filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 160:10:1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Ausfällen aus einem Methylenechlorid-Aether-Gemisch werden 40 mg (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-cyan-imidazol-4-propionamid als farbloses Pulver erhalten; MS : 656 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-jodimidazol-4-propionamid wurde wie folgt hergestellt:

Zu einem Gemisch von 630 mg (1 mMol) (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 20 ml (4 mMol) 0,2N Natronlauge in 20 ml Methanol werden bei 0° unter Röhren gleichzeitig 10,4 ml (2,08 mMol) einer 0,2N methanolischen Jodlösung und 2,4 ml (0,48 mMol) 0,2N Natronlauge getropft. Die farblose Reaktionsmischung wird 5 Minuten bei 0° und danach 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit 25 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 80 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand (750 mg) wird zur Reinigung unter Verwendung eines 15:1-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 504 mg (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-jodimidazol-4-propionamid, MS : 757 (M + H)⁺, und 38 mg (S)- α -(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-2,5-dijodimidazol-4-propionamid, MS : 883 (M + H)⁺, jeweils als farbloser Festkörper, erhalten.

Beispiel 39

Zu einer Lösung von 150 mg (0.2 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 1.5 ml (2.8 mMol) Phosgen in Toluol (20%ig) gegeben, und die Reaktionslösung 3 Stunden gerührt. Danach wird eingedampft und der Rückstand zur Reinigung an 10 g Kieselgel unter Verwendung eines 96:4-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Lyophilisieren aus Dioxan/Wasser erhält man 57 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen-cyclischer-kohlensäureester-hydrochlorid als farbloses Pulver; MS : 657 (M + H)⁺.

Beispiel 40

16

Ein Gemisch von 200 mg (0.3 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 543 mg (3 mMol) Schwefeltrioxid-Triäthylaminkomplex in 3 ml Dimethylformamid wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 480 mg (5.8 mMol) Natriumacetat, gelöst in möglichst wenig Wasser, zugegeben, und das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Acetonitril verrührt, danach wird vom Ungelösten abfiltriert, und das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird zur Reinigung an 50 g Kieselgel mit einem 25:5:3-Gemisch von Essigester, Methanol und Wasser als Eluierungsmittel chromatographiert. Nach dem Lyophilisieren aus Dioxan/Wasser werden 159 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen-disulfat-natriumsalz (1:2) als farbloses Pulver erhalten; MS : 808 (M + NH₄)⁺.

30

Beispiel 41

Eine Suspension von 304 mg (1.6 mMol) (S)-2-Acetoxybernsteinsäuremonomethylester (Hua Hsüh Hsüh Pao 38, 502, 1980, CA 94, 174940), 330 mg (1.6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid, 14 mg (0.12 mMol) 4-Dimethylaminopyridin und 252 mg (0.4 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid in 20 ml Methylenchlorid wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Aether verrührt und danach von ungelöstem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Nach dem Eindampfen der Aetherlösung wird der erhaltene Rückstand (500 mg) an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 20:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 76 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen bis[(S)-2-acetoxy-3-(methoxycarbonyl)propionat als amorpher Festkörper erhalten; MS : 976 (M + H)⁺.

45

Beispiel 42

In analoger Weise wie in Beispiel 41 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

50 - Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 2-Acetoxybenzoësäure das (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen bis(o-acetoxybenzoat) als amorpher Festkörper, MS : 956 (M + H)⁺;

- aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 2-Aminobenzoësäure das (1S,2R,3S)-3-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamido]-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxybutyl o-aminobenzoat als amorpher Festkörper, MS : 750 (M + H)⁺.

Beispiel 43

Ein Gemisch von 315 mg (0.5 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 0.345 ml (2.5 mMol) Triäthylamin und 426 mg (2.5 mMol) Chloressigsäureanhydrid in 25 ml Methylenchlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird zwischen 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen wird der erhaltene Rückstand (350 mg) zur Reinigung an 25 g Kieselgel unter Verwendung eines 20:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 371 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen bis(chloracetat) als Schaum erhalten; MS : 783 (M + H)⁺.

Eine Lösung von 371 mg (0.47 mMol) (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-1-cyclopropyläthylen bis(chloracetat) in 15 ml (172 mMol) Morpholin wird 16 Stunden bei 90° gerührt. Danach wird das Morpholin unter verminderter Druck abgedampft, der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird zur Reinigung an 30 g Kieselgel unter Verwendung eines 10:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol also Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 101 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-3-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen di-4-morpholinoacetat als amorphen Festkörper; MS : 763 [M + H-(CH₃)₃CSO₂H]⁺.

Beispiel 44

25

Ein Gemisch von 100 mg (0.16 mMol) (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 126 mg (0.63 mMol) 2-(3-Pyridyl)benzoësäure [Z.Chem. 7, 22 (1967)], 195 mg (10.6 mMol) 4-Dimethylaminopyridin und 212 mg (0.56 mMol) HBTU in 10 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur unter Argon 24 Stunden gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand in 160 ml Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösung wird mit 80 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung und 80 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden nochmals zweimal mit je 160 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterlösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (350 mg) wird zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 250:10:1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 140 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen bis[o-(2-pyridyl)benzoat] als amorphen Festkörper; MS : 993 (M + H)⁺.

40

Beispiel 45

45 In analoger Weise wie in Beispiel 44 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 3-(3-Pyridyl)propionsäure (J.Chem.Soc.Japan 62, 183, 1941) das (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen di-3-pyridinpropionat als amorphen Festkörper, MS : 897 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und Cyclopropancarbonsäure der (1S,2R,3S)-3-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxybutyl cyclopropancarboncarboxylat, MS : 699 (M + H)⁺, und der (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthylen dicyclopropancarboxylat, MS : 767 (M + H)⁺, jeweils als amorphen Festkörper;
- aus (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 3-(4-Imidazol)propionsäure das (1R,2S)-1-[(S)-

1-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthyl diimidazol-4-carboxylat, MS : 875 (M + H)⁺, und das (1S,2R,3S)-3-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxybutyl imidazol-4-propionat, MS : 753 (M + H)⁺, jeweils als amorpher Festkörper.

5

Beispiel 46

10 Ein Gemisch von 150 mg (0.24 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 340 mg (1.2 mMol) 3-Phenylpropionsäureanhydrid und 40 mg (0.33 mMol) 4-Dimethylaminopyridin in 1.5 ml Pyridin wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingedampft, und der Rückstand zur Reinigung an 35 g Kieselgel unter Verwendung eines 200:10:1-Gemisches von Methylenechlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 240 mg (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthyl dihydrocinnamat als farbloses Öl; MS : 895 (M + H)⁺.

20

Beispiel 47

25 Eine Lösung von 200 mg (0.32 mMol) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, 0,23 ml (1,6 mMol) Diäthylchlorophosphat und 50 mg Dimethylaminopyridin in 5 ml Pyridin wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft, und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natrium sulfat getrocknet und anschliessend eingedampft. Das Rohprodukt (340 mg) wird zur Reinigung an 50 g Kieselgel unter Verwendung eines 150:10:1-Gemisches von Methylenchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei, neben Ausgangsmaterial, 35 mg (1S,2R,3S)-3-[(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamido]-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-2-hydroxybutyl diäthylphosphat als farbloser Schaum erhalten werden; MS : 767 (M + H)⁺.

35

Beispiel 48

40 In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben, wurde durch Umsetzung von (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid mit Essigsäureanhydrid das (1R,2S)-1-[(S)-1-Acetyl- α -(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]imidazol-4-propionamido]-2-cyclohexyläthyl]-2-cyclopropyläthyl diacetat als farbloser Festkörper erhalten; MS : 757 (M + H)⁺.

45

Beispiel 49

50 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 5-Chlorindol-2-carbonsäure das 5-Chlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 5-Fluorindol-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-fluorindol-2-carboxamid;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 5-Methylindol-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-

cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-methylindol-2-carboxamid;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 5-Methoxyindol-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-methoxyindol-2-carboxamid;
- 5 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 3-Chlorindol-2-carbonsäure (J.Med.Chem. 1972, 659) das 3-Chlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-
- 10 propionamid und 3,6-Dichlorindol-2-carbonsäure das 3,6-Dichlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und Chinolin-2-carbonsäure das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]2-chinolincarboxamid;
- 15 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid und 1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure (Chim.Ther.1984, 411) das (S)- α -[(RS)-1,4-Benzodioxan-2-carboxamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-
- 20 propionamid und (RS)-Boc-(3-pyridyl)alanin (Pharmacology 1969, 271) das tert-Butyl [(RS)-1-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]carbamoyl]-2-(3-pyridyl)äthyl]carbamat.

Die als Ausgangsstoff eingesetzte 3,6-Dichlorindol-2-carbonsäure wurde analog zu dem in J.Med.Chem. 1972, 659 zur Herstellung der 3-Chlorindol-2-carbonsäure beschriebenen Verfahren hergestellt.

25

Beispiel 50

30 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)-propionamid und N-[3-[1-(tert-Butoxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das tert-Butyl [2-[(S)- α -[(R)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl]carbamat als amorpher Festkörper, MS : 621 (M + H⁺);
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-4-thiazolpropionamid (Herstellung siehe Beispiel 18) und N-[3-[1-(tert-Butoxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das tert-Butyl [2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(5-thiazolyl)äthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1,1-
- 35 40 dimethyläthyl]carbamat als farbloser Schaum, MS : 758 (M + H⁺);
- aus (S)-2-Amino-N¹-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-bernsteinsäureamid und (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydroximtsäure das (S)-2-[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N¹-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-bernsteinsäureamid als farbloser Schaum, MS: 608 (M + H⁺).
- 45 Das als Ausgangsstoff eingesetzte (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)propionamid wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 18a) und b) beschrieben, wurde durch Kondensation von (R)-Boc-(S-methyl)cystein (J.Chem.Soc. C 1967, 2632) und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butanediol das tert-Butyl [(R)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]carbamat als amorpher Festkörper erhalten, MS : 445 (M + H⁺). Die nachfolgende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol lieferte das (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)propionamid.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte N-[3-[1-(tert-Butoxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin wurde wie folgt hergestellt:

- 50 55 In analoger Weise zu dem in Beispiel 20 zur Herstellung von N-[3-[1-(Benzylxyloxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin beschriebenen Verfahren, wurde der N-[3-[1-(tert-Butoxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alaninmethylester erhalten, indem bei der Kondensationsreaktion anstelle von N-[(Benzylxyloxy)carbonyl]-2,3-dimethyl- β -alanin (EPA 0230266) das N-[(tert-Bu-

toxy)carbonyl]-2,3-dimethyl- β -alanin eingesetzt wurde, das seinerseits in analoger Weise, wie in EPA 0230266 für das N-[(Benzylxy)carbonyl]-2,3-dimethyl- β -alanin beschrieben, durch Ersatz des Benzylalkohols durch tert-Butanol erhalten wurde. Die anschliessende basische Hydrolyse ergab das N-[3-[1-(tert-Butoxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als amorpher Festkörper.

5 Das als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-2-Amino-N¹-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]bernsteinsäureamid wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 18a) beschrieben, wurde durch Kondensation von N- α -Fmoc-asparagin und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol und nachfolgende Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mittels Piperidin in Methylenchlorid das (S)-2-Amino-N¹-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]bernsteinsäureamid als farbloser Festkörper erhalten, MS : 342 (M + H)⁺.

Beispiel 51

15

In analoger Weise wie in Beispiel 19 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-(4-Morpholinylcarbonyl)-L-phenylalanin (J.Med.Chem. 1988,31,2277) das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -(4-morpholincarboxamido)-hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 625 (M + H)⁺;
- 20 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[3-[1-(Benzylxy)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl [2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyläthyl]carbamat als farbloser Schaum, MS : 775 (M + H)⁺;
- 25 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[3-[1-(Benzylxy)formamido]proplyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl [2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]äthyl]carbamat als farbloser Festkörper, MS : 747 (M + H)⁺;
- 30 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[6-[1-(Benzylxy)formamido]hexanoyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl [5-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]pentyl]carbamat als farbloser Festkörper, MS: 789 (M + H)⁺;
- 35 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[p-[1-(Benzylxy)formamido]phenyl]acetyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin der p-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]methyl]carbanilsäurebenzylester als farbloser Festkörper, MS : 809 (M + H)⁺;
- 40 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[[(cis/trans-4-[1-(Benzylxy)formamido]cyclohexyl]acetyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl cis/trans-4-[[[(S)- α -1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]methyl]cyclohexancarbamat als amorpher Festkörper, MS : 815 (M + H)⁺;
- 45 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[(S)-4-[1-(Benzylxy)formamido]-2-hydroxybutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl [(S)-3-[[[(S)- α -1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-2-hydroxyäthyl]carbamat als farbloser Schaum, MS : 777 (M + H)⁺;
- 50 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-(3-Hydroxy-3-methylbutyryl)-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -(3-hydroxy-3-methylbutyramido)-p-methoxyhydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloser Schaum, MS : 642 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und 3-(p-Methoxyphenyl)-N-[3-methyl-3-(4-morpholincarboxamido)-3-methylbutyryl]-L-alanin das N-[1-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1-methyläthyl]-4-morpholincarboxamid als farbloser Schaum, MS : 754 (M + H)⁺;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[[1-[1-(Benzyl)formamido]cyclopropyl]acetyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin das Benzyl [1-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl[methyl]cyclopropyl]carbamat als farbloser Festkörper, MS : 773 (M + H) ;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-[(RS)-3-Chinuclidinyl]-3-phenyl-L-alanin (Peptides, Proc. 11th Am. Pept. Sym. 1989, Herausgeb. J.E. Rivier und G.R. Marshall, S.411) das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)-[(RS)-3-chinuclidinyl]amino]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 621 (M + H) ;

- aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (RS)- α -[4-[1-(Benzyl)formamido]-4-methyl-2-oxopentyl]hydrozimtsäure das Benzyl [(R oder S)-5-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl-3-oxo-6-phenylhexyl]carbamat, MS : 744 (M + H) und sein polareres Epimer Benzyl [(S oder R)-5-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl-3-oxo-6-phenylhexyl]carbamat, MS : 744 (M + H) , jeweils als farbloser Festkörper.

Die als Ausgangsstoff eingesetzte (RS)- α -[4-[1-(Benzyl)formamido]-4-methyl-2-oxopentyl]hydrozimtsäure wurde wie folgt hergestellt:

20 Analog zu der in J. Med. Chem. 32, 1378 (1989) beschriebenen, allgemeinen Methode zur Herstellung N-geschützter Dipeptid-Ketoisosterer wurde aus N-[(Benzyl)formamido]-3,3-dimethyl- β -alanin (EPA 0230266) und Benzylmalonsäuredäthylester die (RS)- α -[4-[1-(Benzyl)formamido]-4-methyl-2-oxopentyl]hydrozimtsäure als farbloser Schaum erhalten, MS : 398 (M + H) .

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alanin-Derivate wurden wie folgt hergestellt:

25

N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin

30 (a) N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alaninmethylester

Eine Suspension von 1.12 g (4.47 mMol) N-[(Benzyl)formamido]-2,3-dimethyl- β -alanin (EPA 0230266), 1.1 g (4.47 mMol) 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid, 1.7 g (4.47 mMol) HBTU und 1.25 ml (8.94 mMol) Triäthylamin in 40 ml Acetonitril wird 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach 35 Zugabe von 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung wird dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden in der Folge mit 2N Salzsäure, Wasser, 50%iger Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 95:5-Gemisches von Methylenechlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alaninmethylester wird als farbloses Öl erhalten; MS : 443 (M + H) .

(b) N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin

45 Zu einer Lösung von 1.7 g (3.84 mMol) N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alaninmethylester in 16 ml Dioxan werden 0.184 g (4.39 mMol) Lithiumhydroxid-hydrat, gelöst in 8 ml Wasser, getropft. Die Lösung wird 1 Stunde lang bei 0° gerührt, dann mit 20 ml Wasser versetzt und zweimal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6N Salzsäure sauer gestellt und zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann unter verminderter Druck eingedampft. N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin wird als farbloses Öl erhalten, MS : 429 (M + H) .

In analoger Weise wie für die Herstellung von N-[3-[1-(Benzyl)formamido]-3-methylbutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:
 N-[3-[1-(Benzyl)formamido]propionyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 401 (M + H) , durch Kondensation von N-Benzyloxycarbonyl- β -alanin und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschließende basische Hydrolyse ;
 N-[6-[1-(Benzyl)formamido]hexanoyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 443 (M + H) , durch Kondensation von 6-[1-(Benzyl)formamido]hexansäure (EPA 0229667) und 3-(p-Methox-

5 yphenyl)-L-alaninmethylesterhydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse;
 N-[p-[1-(Benzylxy)formamido]phenyl]acetyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 463 (M + H)⁺, durch Kondensation von [p-[1-(Benzylxy)formamido]phenyl]Jessigsäure [Chem.Ber. 101, 1223 (1968)] und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse;

10 N-[cis/trans-4-[1-(Benzylxy)formamido]cyclohexyl]acetyl]-3-p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 469 (M + H)⁺, durch Kondensation von cis/trans-4-[1-(Benzylxy)formamido]-cyclohexanessigsäure (Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1980, 1426) und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse;

15 10 N-[S]-4-[1-(Benzylxy)formamido]-2-hydroxybutyryl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 431 (M + H)⁺, durch Kondensation von (S)-4-[1-(Benzylxy)formamido]-2-hydroxybuttersäure [Carbohydrate Res. 28, 263 (1973)] und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse;

20 15 N-(3-Hydroxy-3-methylbutyryl)-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloses Öl, MS : 296 (M + H)⁺, durch Kondensation von β -Hydroxyvaleriansäure und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse;

25 20 3-(p-Methoxyphenyl)-N-[3-methyl-3-(4-morpholincarboxamido)-3-methylbutyryl]-L-alanin als farbloser Schaum, MS : 408 (M + H)⁺, durch Kondensation von 3-(4-Morpholincarboxamido)-3-methylbuttersäure und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse.

25 25 N-[1-[1-(Benzylxy)formamido]cyclopropyl]acetyl]-3-(p-methoxyphenyl)-L-alanin als farbloser Festkörper, MS : 427 (M + H)⁺, durch Kondensation von 1-[1-(Benzylxy)formamido]cyclopropanessigsäure und 3-(p-Methoxyphenyl)-L-alaninmethylester-hydrochlorid und anschliessende basische Hydrolyse.

30 25 Die als Ausgangsstoff eingesetzte 3-(4-Morpholincarboxamido)-3-methylbuttersäure wurde analog zu dem in EPA 0230266 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von N-[Benzylxy]carbonyl]-3,3-dimethyl- β -alanin synthetisiert, indem anstelle von Benzylalkohol Morpholin eingesetzt wurde.

30 Die als Ausgangsstoff eingesetzte 1-[1-(Benzylxy)formamido]cyclopropanessigsäure wurde analog zu dem in EPA 0230266 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von N-[Benzylxy]carbonyl]-3,3-dimethyl- β -alanin synthetisiert, indem anstelle der 2,2-Dimethylbersteinsäure die 1-Carboxycyclopropanessigsäure (Bull.Soc. Chim.Fr. 1971, 2290) eingesetzt wurde.

Beispiel 52

35 40 In analoger Weise wie in Beispiel 21 beschrieben, wurde durch Ersatz von Boc-D-prolin durch N-Benzylxy carbonyl-D-alanin in der Kondensationsreaktion mit (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(3-phenyl-L-alanyl)amino]imidazol-4-propionamid das Benzyl [(R)-1-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]äthyl]carbamat als amorpher Festkörper erhalten, MS : 717 (M + H)⁺.

Beispiel 53

45 In analoger Weise wie in Beispiel 19 beschrieben, wurde durch Kondensation von (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und N-Boc-p-methoxy-L-phenylalanin das tert-Butyl [(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]äthyl]p-methoxyphenäthyl]carbamat als farbloser Festkörper, MS : 642 (M + H)⁺, erhalten. Die nachfolgende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol, analog Beispiel 18b), lieferte (S)- α -[(S)- α -Amino-p-methoxyhydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-hydrochlorid als farblosen Festkörper, MS : 542 (M + H)⁺. Die weitere Kondensation mit N-Benzylxy carbonyl-L-adipinsäure- α -methylester [J.Org.Chem. 52, 5342 (1987)] analog Beispiel 19, ergab das Benzyl [(S)-4-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1-(methoxycarbonyl)butyl]carbamat als farblosen Festkörper, MS : 833 (M)⁺.

Beispiel 54

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

5 - Aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(Phenylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure (EPA 0236734) das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -[(phenylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 651 (M + H)⁺ ;
 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-3-thiophenpropionsäure das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-3-thiophenpropionamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-imidazol-4-propionamid als farbloser Schaum, MS : 637 (M + H)⁺ ;
 - aus (S)- α -Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und (S)- α -[(Cyclopropylmethyl)sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure das (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -[(S)- α -[(cyclopropylmethyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionamid als farbloser Schaum, MS : 629 (M + H)⁺ ;
 - aus (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)-propionamid und (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäure (EPA 0236734) das (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-N-[(R)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]hydrozimtsäureamid als amorpher Festkörper, MS : 611 (M + H)⁺ .

Das als Ausgangsstoff eingesetzte (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)propionamid wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 1g) beschrieben, wurde durch Kondensation von (R)-Boc-(S-methyl)-cystein (J.Chem.Soc. C 1967, 2632) und (1S,2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2-butandiol das 25 tert-Butyl [(R)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]carbamat als amorpher Festkörper erhalten, MS : 445 (M + H)⁺ . Die nachfolgende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol lieferte das (R)-2-Amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-3-(methylthio)propionamid.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Säurederivate wurden wie folgt hergestellt:

30

(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-3-thiophenpropionsäure

Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 durch enzymatische Hydrolyse des (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]-3-thiophenpropionsäureäthylesters hergestellt, der seinerseits, ausgehend von 3-Thienyl[methyl]malonsäurediäthylester [J.Am.Chem.Soc. 76, 4466 (1954)], analog der in EPA 0236734 beschriebenen Synthese von (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäureäthylester hergestellt wurde, MS : 318 (M)⁺ .

40 S- α -[(Cyclopropylmethyl)sulfonyl]methyl]hydrozimtsäure

Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1d) durch enzymatische Hydrolyse des (RS)- α -[(Cyclopropylmethyl)sulfonyl]methyl]hydrozimtsäureäthylesters hergestellt, der seinerseits, analog der in EPA 0236734 beschriebenen Synthese von (RS)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrozimtsäureäthylester, hergestellt wurde, indem das tert-Butylthiol durch das Cyclopropylmethylthiol ersetzt wurde, MS : 282 (M)⁺ .

Beispiel 55

50

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-imidazol-4-propionsäure und rac-ribo-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(cyclopropylmethyl)thio]-1,2-butandiol das (S)- α -[(S)- α -(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1R,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid und das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2S,3R)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid.

55 Das als Ausgangsstoff eingesetzte rac-ribo-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(cyclopropylmethyl)thio]-1,2-butandiol

diol wurde analog zu dem Verfahren hergestellt, das in WO 87/05302 zur Synthese des tert-Butyl (4S,5R)-4-(cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarboxylats beschrieben ist, ausgehend vom Boc-cyclohexylalaninmethylester, g folgt von der Grignard-Reaktion mit Cyclopropylmagnesiumbromid und Abspaltung der Boc- und Isopropyliden-Schutzgruppe analog Beispiel 1f). Der Ersatz des Boc-cyclohexylalaninmethylesters ergab, ausgehend von tert-Butyl rac-[2-[(cyclopropylmethyl)thio]-1-(äthoxycarbonyl)äthyl]carbamat das rac-ribo-3-Amino-1-cyclopropyl-4-[(cyclopropylmethyl)thio]-1,2-butandiol als farblosen Festkörper, MS : 232 (M + H)⁺.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte tert-Butyl rac-[2-[(cyclopropylmethyl)thio]-1-(äthoxycarbonyl)äthyl]carbamat wurde wie folgt hergestellt:

10 Zu einer Suspension von 2.49 g (64,8 mMol) Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 200 ml Dimethylformamid werden bei 0° 14.7 g (59 mMol) N-Boc-L-cysteinäthylester, gelöst in 300 ml Dimethylformamid, getropft und 30 Minuten bei 0° nachgerührt. Anschliessend werden 8.37 g (62 mMol) Cyclopropylmethylbromid in 30 ml Dimethylformamid zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird unter verminderter Druck abgedampft, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt, und die wässrige Phase viermal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel unter Verwendung eines 1:19-Gemisches von Essigester und Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 8.4 g tert-Butyl rac-[2-[(cyclopropylmethyl)thio]-1-(äthoxycarbonyl)äthyl]carbamat als farbloses Öl erhalten, MS : 20 304 (M + H)⁺.

Beispiel 56

25

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)(methyl)hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1R oder S,2S oder R,3R,4S)-4-Amino-4-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pantantriol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S oder R,2S oder R,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pantantriol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(S)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1R oder S,2R oder S,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pantantriol das (S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid;
- aus (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)- α -[(tert-butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionsäure und (1S oder R,2R oder S,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pantantriol das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten 4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pantantriole wurden wie folgt hergestellt:

45

(a) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester und (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester

50

Zu einer Lösung von 325.4 mg (1 mMol) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-formyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester (WO 87/05302) in 10 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 1.14 g (5 mMol) Tetraäthyl-orthotitanat in 5 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 30-minütigem Rühren werden 20 mg Kaliumcyanid/18-Crown-6-Komplex, gefolgt von einer Lösung von 0.25 ml (2 mMol) Trimethylsilylcyanid in 5 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 60 Minuten ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird zur Reinigung an 50 g Kieselg I

unter Verwendung eines 3:2-Gemisches von Hexan und Äther als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene Material wird zweimal aus Äther/Hexan umkristallisiert. Dabei wird (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester in Form farbloser Kristalle erhalten, MS : 353 (M + H)⁺, während (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester in der Mutterlauge angereichert vorliegt.

5 (b) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester und (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester

Zu einem auf üblichem Wege aus 3.3 ml (41.2 mMol) Cyclopropylbromid und 1.0 g Magnesium (41.2 Grammatom) in 35 ml Äther hergestellten Grignardreagens wird eine Lösung von 2.64 g (7.5 mMol) 15 (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester und (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-cyanohydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester in 30 ml Äther bei 40° innerhalb von 20 Minuten getropft. Nach Entfernen des Ölbades wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird bei 0° mit 35 ml wässriger Zitronensäure angesäuert und 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt. Danach 20 wird das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, die organische Phase mit 2N Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Zur Reinigung wird der Rückstand an 450 g Kieselgel unter Verwendung eines 4:1- und 7:3-Gemisches von Hexan und Äther als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 500 mg (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als 25 farbloser Festkörper, MS : 396 (M + H)⁺, und 850 mg (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als farbloser Schaum, MS : 396 (M + H)⁺, erhalten.

30 (c) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R, 2S oder R)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester und (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R, 2R oder S)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 340 mg (0.86 mMol) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(R oder S)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester in 15 ml Methylenechlorid werden 0.3 ml (5.16 mMol) Essigsäure gegeben, das Gemisch auf 0° abgekühlt und mit 65 mg (1.72 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 0° gerührt. Danach werden tropfenweise 6.5 ml einer 2N Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, und das Reaktionsgemisch in Methylenechlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an 60 g Kieselgel unter Verwendung eines 4:1-Gemisches von Toluol und Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 90 mg (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R, 2S oder R)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als farbloser Festkörper, MS : 398 (M + H)⁺, und 247 mg (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R, 2R oder S)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als farbloser Festkörper, MS : 398 (M + H)⁺, erhalten.

In analoger Weise wie oben beschrieben, wurden aus (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(S oder R)-(cyclopropylcarbonyl)hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S, 2S oder R)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als farbloser Festkörper, MS : 398 (M + H)⁺, und (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S, 2R oder S)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester als farbloser Festkörper, MS : 398 (M + H)⁺, erhalten.

55 (d) (1R oder S, 2S oder R, 3R, 4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pentantriol

90 mg (0.2 mMol) (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R, 2R oder S)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester werden in 5 ml 0.3N methanolischer

5 Salzsäure 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Gemisch unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an 25 g Kieselgel unter Verwendung eines 65:10:1-Gemisches von Methylchlorid, Methanol und Ammoniak als Eluierungsmittel chromatographiert. Es werden 46 mg (1R oder S,2S oder R,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pentantriol als farbloser Festkörper erhalten, MS : 258 (M + H)⁺.

6 In analoger Weise wurden die folgenden Amine hergestellt:

- Aus (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1S oder R,2S oder R)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester das (1S oder R,2S oder R,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pentantriol als farbloser Festkörper, MS : 258 (M + H)⁺;
- 10 - aus (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S,2S oder R)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester das (1S oder R,2R oder S,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pentantriol als farbloser Festkörper, MS : 258 (M + H)⁺;
- aus (4S,5R)-4-(Cyclohexylmethyl)-5-[(1R oder S,2R oder S)-2-cyclopropyl-1,2-dihydroxyäthyl]-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-tert-butylester das (1R oder S,2R oder S,3R,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-1-cyclopropyl-1,2,3-pentantriol als farbloser Festkörper, MS : 258 (M + H)⁺.

15

Beispiel 57

20

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1R,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1R,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 635 (M + H)⁺;
- 25 - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2S,3R)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2S,3R)-3-cyclopropyl-1-[(cyclopropylmethyl)thio]methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 635 (M + H)⁺.

30

Beispiel 58

35 In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 661 (M + H)⁺;
- 40 - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S oder R,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 661 (M + H)⁺;
- aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4R oder S)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 661 (M + H)⁺;
- 45 - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 661 (M + H)⁺;
- 50 - aus (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]-1-Boc-imidazol-4-propionamid das (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3R oder S,4S oder R)-1-(cyclohexylmethyl)-4-cyclopropyl-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid als farbloser Festkörper, MS : 661 (M + H)⁺.

55

Beispiel 59

In analoger Weise wie in Beispiel 31 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus N-[(S)-1-[[[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-trityli-

midazol)-4-yläthyl]-5-fluorindol-2-carboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-5-fluorindol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 526 (M + H) ;
 - aus N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-methylindol-2-carboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-5-methylindol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 522 (M + H) ;
 - aus N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-5-methoxyindol-2-carboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-5-methoxyindol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 538 (M + H) ;
 - aus 3-Chlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid das 3-Chlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 542 (M + H) ;
 - aus 3,6-Dichlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]indol-2-carboxamid das 3,6-Dichlor-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid als amorpher Festkörper, MS : 576 (M + H) ;
 - aus (S)- α -Benzothiazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid das (S)- α -Benzothiazolcarboxamido-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 526 (M + H) ;
 - aus N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]-2-chinolincarboxamid das N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-2-chinolincarboxamid als amorpher Festkörper, MS : 611 (M + H) ;
 - aus (S)- α -[(RS)-1,4-Benzodioxan-2-carboxamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-1-tritylimidazol-4-propionamid das (S)- α -[(RS)-1,4-Benzodioxan-2-carboxamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid als amorpher Festkörper, MS : 527 (M + H) ;
 - aus tert-Butyl [(RS)-1-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(1-tritylimidazol)-4-yläthyl]carbamoyl]-2-(3-pyridyl)äthyl]carbamat das tert-Butyl [(RS)-1-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]-2-(3-pyridyl)äthyl]carbamat als amorpher Festkörper, MS : 613 (M + H) .

Beispiel 60

40

In analoger Weise wie Beispiel 34 beschrieben, wurden durch katalytische Hydrierung folgende Verbindungen hergestellt:

- Aus Benzyl [(R oder S)-5-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl-3-oxo-6-phenylhexyl]carbamat das (S)- α -[(R oder S)- α -(4-Amino-4-methyl-2-oxopentyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-diacetat als farbloser Festkörper, MS : 610 (M + H) ;
 - aus Benzyl [(S oder R)-5-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl-3-oxo-6-phenylhexyl]carbamat das (S)- α -[(S oder R)- α -(4-Amino-4-methyl-2-oxopentyl)hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-diacetat als farbloser Festkörper, MS : 610 (M + H) ;
 - aus Benzyl cis/trans-4-[(S)- α -1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]methyl]cyclohexancarbamat das (S)- α -[(S)- α -[2-(p-Aminophenyl)acetamido]-p-methoxyhydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-diacetat als farbloses, amorphe Pulver, MS : 675 (M + H) ;
 - aus Benzyl [(S)-3-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-2-hydroxyäthyl]carbamat das (S)- α -[(S)-4-Amino-2-hydroxybutyramido]-p-methoxyhydrocinnamamido]-N-(1S,2R,3S)-1-

(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-diacetat als farbloses, amorphes Pulver, MS : 643 (M + H)⁺ ;

- aus Benzyl [(S)-4-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1-(methoxycarbonyl)butyl]-

5 carbamat das (S)-2-Amino-5-[[[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-valeriansäuremethylester-diacetat als farbloses, amorphes Pulver, MS : 643 (M + H)⁺ .

10

Beispiel 61

In analoger Weise wie in Beispiel 18b) beschrieben, wurde aus tert.Butyl [2-[[[(S)- α -[(R)-1-[(1S,2R,3S)-1-cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]carbamoyl]-p-methoxyphenäthyl]carbamoyl]-1,1-dimethyl]carbamat durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels Salzsäure in Methanol das (S)- α -(3-Amino-3-methylbutyramido)-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-(methylthio)äthyl]-p-methoxyhydrozimtsäureamid als farbloser Festkörper, MS : 621 (M + H)⁺ , erhalten.

20

Beispiel A

Eine sterilfiltrierte wässrige Lösung von (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid wird unter Erwärmen mit einer sterilen Gelatinelösung, welche als Konservierungsmittel Phenol enthält, unter aseptischen Bedingungen so vermischt, dass 1,0 ml Lösung folgende Zusammensetzung hat:

30

35

40

45

50

55

(S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)-methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-{(R	3,0 mg
oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyethyl]-imidazol-4-propionamid	150,0 mg
Gelatine	4,7 mg
Phenol	1,0 ml
dest. Wasser bis zu	

Die Mischung wird unter aseptischen Bedingungen in Vialen zu 1,0 ml abgefüllt.

5

Beispiel B

Man löst 5 mg (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid in 1 ml einer wässrigen Lösung mit 20 mg Mannit. Die Lösung wird sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in eine 2 ml Ampulle gefüllt, tiefgekühlt und lyophilisiert. Vor Gebrauch wird das Lyophilisat in 1 ml destilliertem Wasser oder 1 ml physiologischer Salzlösung gelöst. Die Lösung wird intramuskulär oder intravenös angewendet. Diese Formulierung kann auch in Doppelkammerspritzampullen abgefüllt werden.

15

Beispiel C

In einer Mischung von 3,5 ml Myglyol 812 und 0,08 g Benzylalkohol werden 500 mg fein gemahlenes (5,0 μ m) (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid suspendiert. Diese Suspension wird in einen Behälter mit Dosierventil eingefüllt. Es werden 5,0 g Freon 12 unter Druck durch das Ventil in den Behälter abgefüllt. Durch Schütteln wird das Freon in der Myglyol-Benzylalkoholmischung gelöst. Dieser Spraybehälter enthält ca. 100 Einzeldosen, die einzeln appliziert werden können.

25

Beispiel D

Wenn man nach den in den Beispielen A-C beschriebenen Verfahren arbeitet, können aus den folgenden, ebenfalls bevorzugten Verbindungen entsprechende galenische Präparate hergestellt werden:
 (S)- α -[(S)- α -[[[(2-Amino-1,1-dimethyläthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-dihydrochlorid,
 (S)- α -[(S)- α -[[[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamiddiacetat,
 (S)- α -[[[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl 1-piperidincarboxylat,
 (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]imidazol-4-propionamid und
 N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(Cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid.

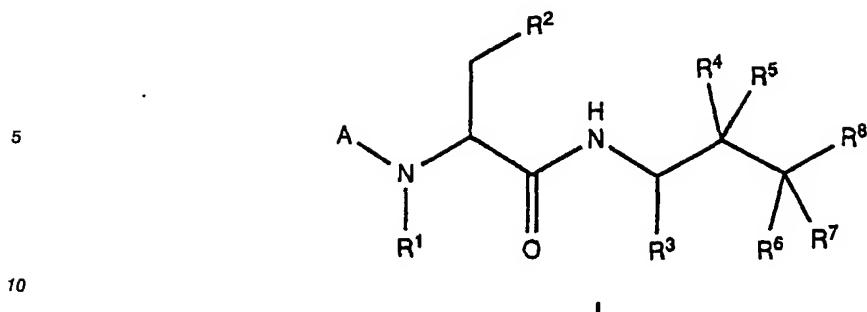
Ansprüche

45

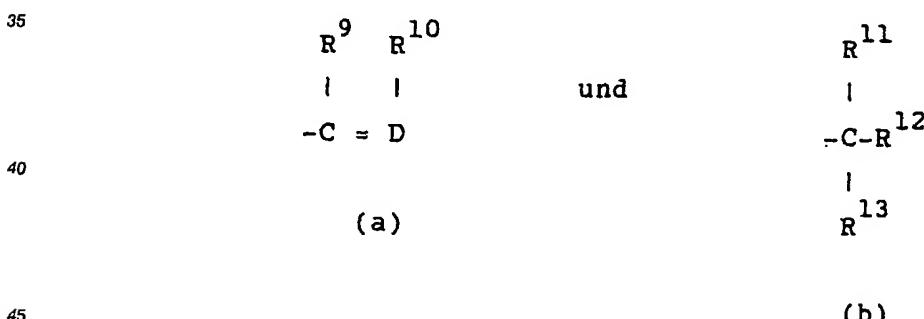
1. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel

50

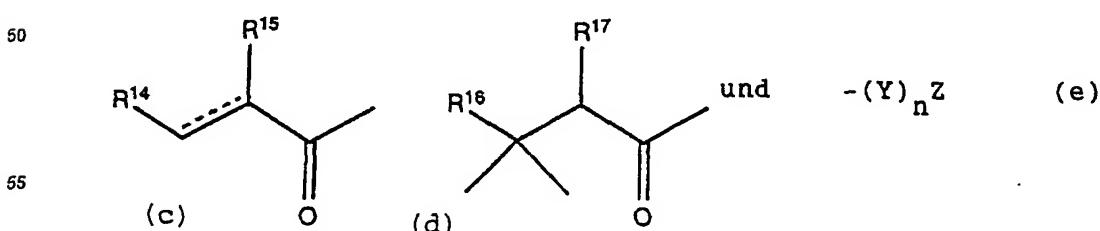
55



worin R¹ Wasserstoff oder Methyl, R² Aethyl, Propyl, Isopropyl, Thioalkyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Jodimidazol-4-yl, 5-Cyanimidazol-4-yl, N-Methylimidazol-2-yl, N-Methylimidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl, N-substituiertes Imidazol-2-yl, N-substituiertes Imidazol-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thien-2-yl, Aethoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, t-Butoxycarbonylmethyl, Benzyloxycarbonylmethyl oder t-Butoxy, R³ Isobutyl, Cyclohexylmethyl, substituiertes Cyclohexylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0]heptylmethyl, Cycloalkylalkylthiomethyl, 1,3-Dithiolan-2-ylmethyl, 1,3-Dithian-2-ylmethyl, Halobenzyl oder Benzyl, R⁴ Wasserstoff und R⁶ Wasserstoff oder Alkyl und R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy, gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcarbonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy, oder R⁵ Amino oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino und R⁷ Hydroxy, Amino, unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino oder Azido oder R⁵ und R⁷ zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy, oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷ Fluor, oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor oder zusammen Oximino oder eine Oxogruppe, R⁸ Hydroxymethyl, Alkylhydroxymethyl, Cycloalkylhydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl, Cycloalkylcarbonyl, oder eine der Gruppen



oder R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl und A eine der Gruppen



bedeuten, worin D eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom, R⁹ Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, oder R⁸ und R¹⁰ zusammen mit den beiden sie verbindenden Atomen, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkenyl oder Heterocycloalkenyl, R¹¹ Wasserstoff oder Alkyl und R¹² und R¹³ unabhängig voneinander je Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder die Gruppe

5 -CH₂-X-R¹⁸ (f)
oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl oder Heterocycloalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass, falls R¹¹ Alkyl bedeutet, R¹² und R¹³ ebenfalls Alkyl bedeuten, die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung bedeuten kann, R¹⁴ und R¹⁶ je Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und R¹⁵ und R¹⁷ je Wasserstoff, Alkoxy carbonylalkyl, Alkyl carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkoxy carbonyl hydroxyalkyl, Alkyl carbonyl hydroxyalkyl, Cycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Heterocycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Aryl carbonyl hydroxyalkyl, Aminocarbonyl hydroxyalkyl, substituiertes Aminocarbonyl hydroxyalkyl, Dialkoxy phosphoroxyalkyl, Diphenyloxy phosphoroxyalkyl, Arylalkyl, Alkoxy carbonyl amino, Aryl alkoxy carbonyl amino, Alkyl thioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Phenylsulfonylalkyl, substituiertes Aminocarbonyloxy, Amino alkyl carbonylalkyl, substituiertes Amino alkyl carbonylalkyl, Heterocycloalkyl carbonyloxy, Guanidinium-methylsulfonat, substituiertes Amino alkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass R¹⁵ nicht Alkoxy carbonyl amino oder Aryl alkoxy carbonyl amino bedeuten kann, wenn R¹⁴ Phenyl, Halophenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, Benzyl, α -Naphthyl, Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von gegebenenfalls N- und/oder α -methyliertem Phenylalanin, Halophenylalanin, Cyclohexylalanin, Thienylalanin, Furylalanin, Pyridylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin, α -Naphthylalanin, Homophenylalanin oder 2-Hydroxy-3-amino-4-phenylbuttersäure, Z Wasserstoff, Acyl oder 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl, n die Zahl 0 oder 1, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe -NH- und R¹⁸ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, 10 Alkyl carbonyl, Aryl carbonyl oder Arylalkyl carbonyl bedeuten, mit den Massgaben, dass (i) falls R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy, gegebenenfalls durch Amino, Monoalkyl amino, Dialkyl amino, Alkanoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkyl carbonyloxy oder eine O-Schutzgruppe oder zusammen eine cyclische O-Schutzgruppe bedeuten, dann A die Gruppe (c), worin R¹⁴ Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und/oder 15 R¹⁵ Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Phenylsulfonylalkyl, substituiertes Aminocarbonyloxy, Amino alkyl carbonylalkyl, substituiertes Amino alkyl carbonylalkyl, substituiertes Amino alkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl bedeuten, die Gruppe (d) oder (e) bedeutet, worin n die Zahl 0 oder Y Thienylalanin, Furylalanin oder Pyridylalanin und/oder Z 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl und/oder R² Thioalkyl, N-substituiertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes Imidazol-4-yl und/oder R³ substituiertes Cyclohexylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0]heptylmethyl, Cycloalkylalkylthiomethyl, 1,3-Dithiolan-2-ylmethyl oder 1,3-Dithian-2-ylmethyl und/oder R⁸ Hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeuten, (ii) falls R⁴ und R⁶ Wasserstoff, R⁵ Amino und R⁷ Hydroxy, Amino oder Azido oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor oder zusammen eine 20 Oxogruppe oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷ Fluor bedeuten, dann R⁸ die Gruppe (a) oder (b) bedeutet, (iii) falls R⁸ Hydroxymethyl, Alkyl hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeuten, dann R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ je Hydroxy bedeuten, oder falls R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl bedeuten, dann R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und 25 R⁵ Hydroxy bedeuten, und (iv) falls R⁸ Cycloalkylaminomethyl bedeuten, dann R¹⁵ von Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, substituiertem Amino alkylsulfonylalkyl oder substituiertem Aminosulfonylalkyl verschieden ist, in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen. 30 2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R² von Thioalkyl, Aminocarbonyl und Aminocarbonylmethyl, R³ von Cycloalkylalkylthiomethyl, R¹⁵ und R¹⁷ je von Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertem Phenylsulfonylalkyl und Amino alkyl carbonylalkyl, Y von Pyridylalanin und Z von 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl verschieden sind. 35 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Thiazol-4-yl, Aminocarbonyl oder Aminocarbonylmethyl, R³ Cyclohexylmethyl, substituiertes Cyclohexylmethyl oder Cyclohexenylmethyl, R⁴ und R⁶ je Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, Amino oder durch Amino monosubstituiertes Alkyl carbonyloxy, R⁷ Hydroxy, Amino, durch Amino monosubstituiertes Alkyl carbonyloxy, Azido oder Fluor, R⁸ Alkyl hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl oder die Gruppe (b), oder R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-

cycloalkyl-oxazolidin-5-yl, A die Gruppe (c) oder (e), R¹¹ Wasserstoff und R¹² und R¹³ je Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl, R¹⁴ Phenyl oder substituiertes Phenyl, R¹⁵ Alkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Aminoalkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von Phenylalanin oder O-Methyltyrosin und Z Gruppe R^a-CO- bedeuten, worin R^a einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, gegebenenfalls mit Hydroxy und/oder Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Arylalkoxycarbonylamino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalsierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten heteraromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, insbesondere den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest von Prolin, Pyroglutaminsäure, α -Methylalanin, Aminoäthylglycin, D-Alanin, β -Alanin oder β , β -Dimethylalanin.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-4-yl, R³ Cyclohexylmethyl oder 4,4-Difluorcyclohexylmethyl, R⁴ und R⁶ je Wasserstoff, R⁵ und R⁷ je Hydroxy oder Aminomethylcarbonyloxy, R⁸ die Gruppe (b), R¹¹ Wasserstoff, R¹² und R¹³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropyl oder Cyclobutyl, R¹⁴ Phenyl und R¹⁵ C₁-C₄-Alkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylsulfonylalkyl, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonylalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylsulfonylalkyl, substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylalkyl oder substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylalkyl bedeuten.

5. (S)- α -[(S)- α -[(2-Amino-1,1-dimethyläthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-dihydrochlorid.

6. (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-cyanimidazol-4-propionamid.

7. (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluorcyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid.

8. (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid.

9. (S)- α -[(S)- α -[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamiddiacetat.

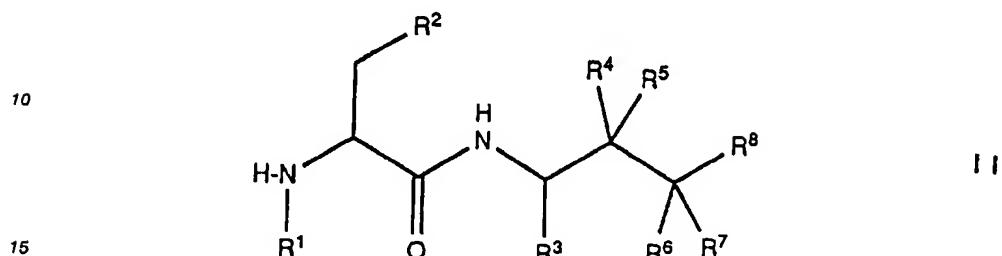
10. (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-Azido-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2-hydroxypropyl]- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]imidazol-4-propionamid, (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R)-1-(cyclohexylmethyl)-2-[(R oder S)-3-cyclopropyl-2-oxo-5-oxazolidinyl]-2-hydroxyäthyl]imidazol-4-propionamid, (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]imidazol-4-yläthyl]carbamoyl-phenäthyl-1-piperidincarboxylat, (S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl-4-morpholincarboxylat, (R)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]-1-pyrrolidincarbonsäure-tert-butylester, (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-3-fluor-2-hydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, tert-Butyl [1-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]-1-methyläthyl]carbamoyl, Di-tert-butyl N-[(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]äthylendicarbamoyl, (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxybutyl]imidazol-4-propionamid, (S) oder (R)-2-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]-3-phenylpropansulfonsäure-guanidinsalz, Di-tert-butyl N-[(S)- α -[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]carbamoyl]phenäthyl]carbamoyl]äthylendicarbamoyl, N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]indol-2-carboxamid, (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]- α -(2,2-dibenzylacetamido)imidazol-4-propionamid, (S)- α -[(S)- α -(2-[2-Aminoäthyl]amino)acetamido]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid, N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]carbamoyl]-2-imidazol-4-yläthyl]2-benzimidazolcarboxamid oder (S)- α -[(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-2,3,4-trihydroxyhexyl]imidazol-4-propionamid.

11. Aminosäurederivate gemäss einem der Ansprüche 1-10 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

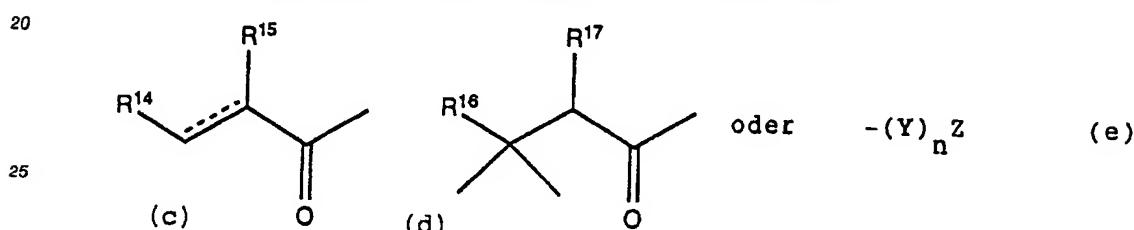
12. Aminosäurederivate gemäss einem der Ansprüche 1-10 zur Anwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



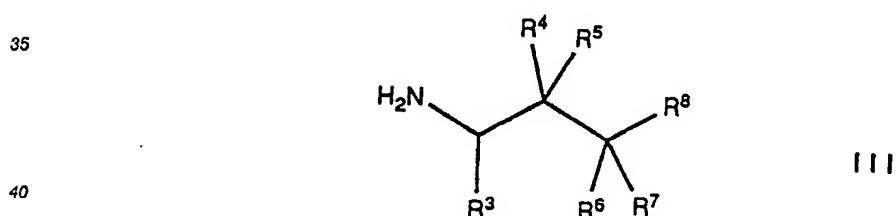
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8
die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem die Gruppe



30

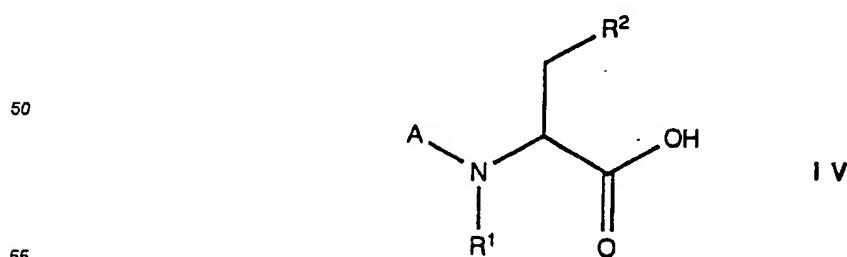
worin R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} Y , Z , n und die gestrichelte Linie die in Anpruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
abgebenden Acylierungsmittel umsetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



45

worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 und A die in Anpruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
oder einem aktivierten Derivat davon umsetzt, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe (e) und Z den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest einer Aminosäure bedeuten und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Form II, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Aminosäure umsetzt, oder

5 d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcarbonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino oder zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy bedeuten und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ Hydroxy oder Amino bedeuten und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituierten Alkanoylierungsmittel oder einem Aroylierungs-, Arylalkanoylierungs-, Cycloalkanoylierungs- oder Heteroarylalkanoylierungsmittel, einem Sulfatierungs- oder Phosphorylierungsmittel oder mit einem N- und/oder O-Schutzgruppe oder cyclische O-Schutzgruppe bildenden Mittel umsetzt, oder

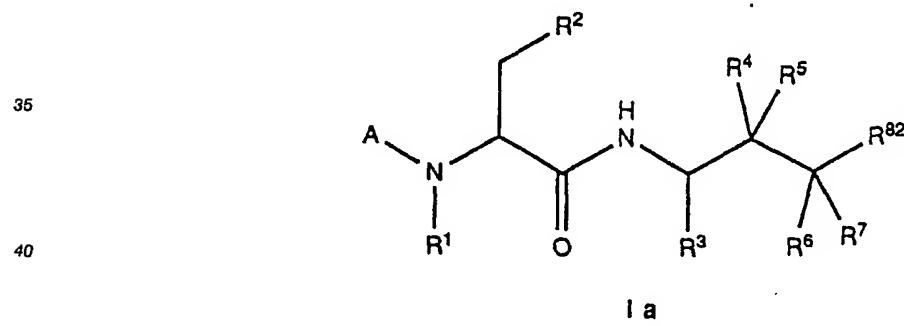
10 e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R² N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R² gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem geeigneten Acylierungs-, Alkylierungs-, Arylalkylierungs- bzw. Arylierungsmittel umsetzt, oder

15 f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl und/oder R⁵ und/oder R⁷ Amino bedeuten und/oder R⁸ eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

25

30



45 worin R⁸² die gleiche Bedeutung wie R⁸ hat, jedoch noch zusätzlich N-geschütztes Cycloalkylaminomethyl bedeutet und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens einer von A, R², R⁵, R⁷ und R⁸² eine N-Schutzgruppe enthält, die N-Schutzgruppe(n) abspaltet, und

50 g) erwünschtenfalls ein Gemisch diastereomerer Racemate in die diastereomeren Racemate oder optisch reinen Diastereomeren auf trennt, und/oder

h) erwünschtenfalls ein Diastereomerengemisch in die optisch reinen Diastereomeren auf trennt, und/oder

i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutischwendbares Salz überführt.

14. Arzneimittel, enthaltend ein Aminosäurederivat gemäss einem der Ansprüche 1-10 und ein therapeutisch inertes Excipiens.

55 15. Mittel zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, enthaltend ein Aminosäurederivat gemäss einem der Ansprüche 1-10 und ein therapeutisch inertes Excipiens.

16. Verwendung eines Aminosäurederivates gemäss einem der Ansprüche 1-10 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten.

17. Verwendung eines Aminosäurederivates gemäss einem der Ansprüche 1-10 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

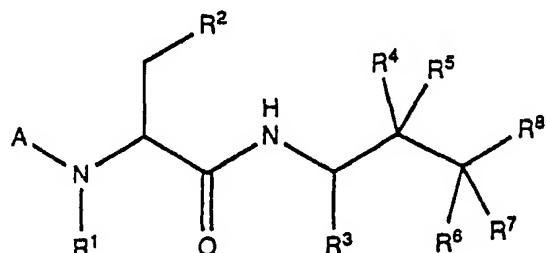
18. Verwendung eines Aminosäurederivates gemäss einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung von Mitteln gegen Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz.

5

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR.

1. Verfahren zur Herstellung von Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel

10



15

I

20

worin R¹ Wasserstoff oder Methyl, R² Aethyl, Propyl, Isopropyl, Thioalkyl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Jodimidazol-4-yl, 5-Cyanimidazol-4-yl, N-Methylimidazol-2-yl, N-Methylimidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl, N-substituiertes Imidazol-2-yl, N-substituiertes Imidazol-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thien-2-yl, Aethoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, t-Butoxycarbonylmethyl, Benzyloxycarbonylmethyl oder t-Butoxy, R³ Isobutyl, Cyclohexoxymethyl, substituiertes Cyclohexoxymethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0]heptylmethyl, Cycloalkylalkylthiomethyl, 1,3-Dithian-2-ylmethyl, 1,3-Dithian-2-ylmethyl, Halobenzyl oder Benzyl, R⁴ Wasserstoff und R⁶ Wasserstoff oder Alkyl und R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy, gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcarbonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy, oder R⁵ 35 Amino oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino und R⁷ Hydroxy, Amino, unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino oder Azido oder R⁶ und R⁷ zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy, oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷ Fluor, oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor oder zusammen Oximino oder eine Oxogruppe, R⁸ Hydroxymethyl, Alkylhydroxymethyl, Cycloalkylhydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl, Cycloalkylcarbonyl, oder eine der Gruppen 40

35

40

45



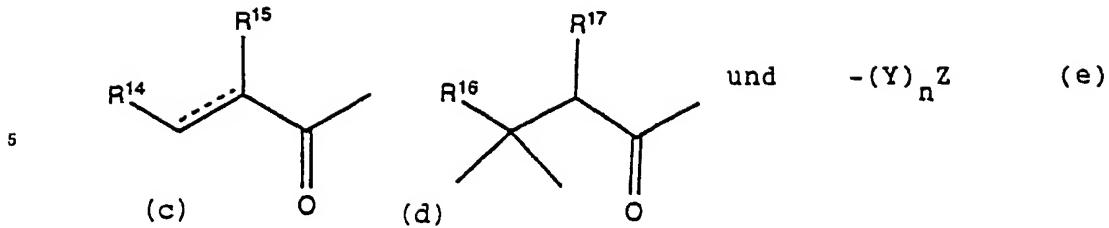
50

(a)

(b)

55

oder R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl und A eine der Gruppen



10 bedeuten, worin D eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom, R⁹ Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Arylalkyl, oder R⁹ und R¹⁰ zusammen mit den beiden sie verbindenden Atomen, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkenyl oder Heterocycloalkenyl, R¹¹ Wasserstoff oder Alkyl und R¹² und R¹³ unabhängig voneinander je Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl oder die Gruppe -CH₂-X-R¹⁸ (f)

15 oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl oder Heterocycloalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass, falls R¹¹ Alkyl bedeutet, R¹² und R¹³ ebenfalls Alkyl bedeuten, die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung bedeuten kann, R¹⁴ und R¹⁶ je Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und R¹⁵ und R¹⁷ je Wasserstoff, Alkoxy carbonylalkyl, Alkyl carbonylalkyl, Cycloalkyl carbonylalkyl, Heterocycloalkyl carbonylalkyl, Aryl carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkoxy carbonyl hydroxyalkyl, Alkyl carbonyl hydroxyalkyl, Cycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Heterocycloalkyl carbonyl hydroxyalkyl, Aryl carbonyl hydroxyalkyl, Aminocarbonyl hydroxyalkyl, substituiertes Aminocarbonyl hydroxyalkyl, Dialkoxy phosphoroxyalkyl, Diphenyloxy phosphoroxyalkyl, Arylalkyl, Alkoxy carbonyl amino, Aryl alkoxy carbonyl amino, Alkyl thioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Phenylsulfonylalkyl, substituiertes Aminocarbonyloxy, Aminoalkyl carbonylalkyl, substituiertes Aminoalkyl carbonylalkyl, Heterocycloalkyl carbonyloxy, Guanidinium-methylsulfonat, substituiertes Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl bedeuten, mit der Massgabe, dass R¹⁵ nicht Alkoxy carbonyl amino oder Aryl alkoxy carbonyl amino bedeuten kann, wenn R¹⁴ Phenyl, Halophenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, Benzyl, α -Naphthyl, Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von gegebenenfalls N- und/oder α -methyliertem Phenylalanin, Halophenylalanin, Cyclohexylalanin, Thienylalanin, Furylalanin, Pyridylalanin, Tyrosin, O-Methyltyrosin, α -Naphthylalanin, Homophenylalanin oder 2-Hydroxy-3-amino-4-phenylbuttersäure, Z Wasserstoff, Acyl oder 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl, n die Zahl 0 oder 1, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe -NH- und R¹⁸ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkyl carbonyl, Aryl carbonyl oder Arylalkyl carbonyl bedeuten, mit den Massgaben, dass

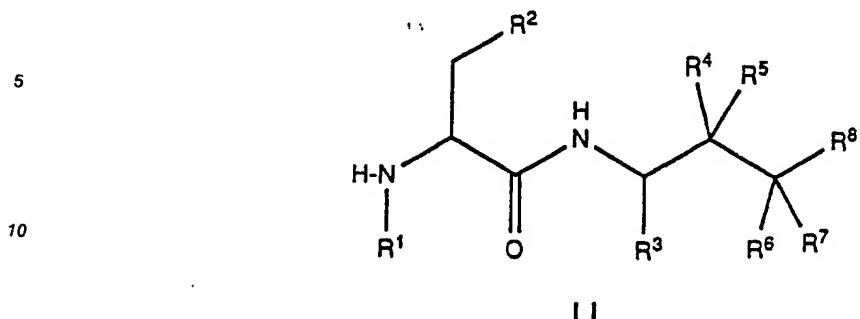
30 (i) falls R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ unabhängig voneinander je Hydroxy, gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoyl amino, Alkoxy carbonyl amino, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkyl carbonyloxy oder eine O-Schutzgruppe oder zusammen eine cyclische O-Schutzgruppe bedeuten, dann A die Gruppe (c), worin R¹ Cyclohexyl, Thienyl oder Furyl und/oder R¹⁵ Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Phenylsulfonylalkyl, substituiertes Aminocarbonyloxy, Aminoalkyl carbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, substituiertes Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl bedeuten, die Gruppe (d) oder (e) bedeutet, worin n die Zahl 0 oder Y Thienylalanin oder Furylalanin oder Pyridylalanin und/oder Z 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl und/oder R² Thioalkyl, N-substituiertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes Imidazol-4-yl und/oder R³ substituiertes Cyclohexylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Cyclohexanonylmethyl, Bicyclo[3.1.0]hexylmethyl, Bicyclo[4.1.0]heptylmethyl, Cycloalkylalkylthiomethyl, 1,3-Dithiolan-2-ylmethyl oder 1,3-Dithian-2-ylmethyl und/oder R⁸ Hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeuten,

35 (ii) falls R⁴ und R⁶ Wasserstoff, R⁵ Amino und R⁷ Hydroxy, Amino oder Azido oder R⁴ Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, R⁶ Wasserstoff und R⁷ Amino, Azido oder Fluor oder R⁶ und R⁷ je Fluor oder zusammen eine Oxogruppe oder R⁴ und R⁵ zusammen eine Oxogruppe und R⁶ Wasserstoff oder Fluor und R⁷ Fluor bedeuten, dann R⁸ die Gruppe (a) oder (b) bedeutet,

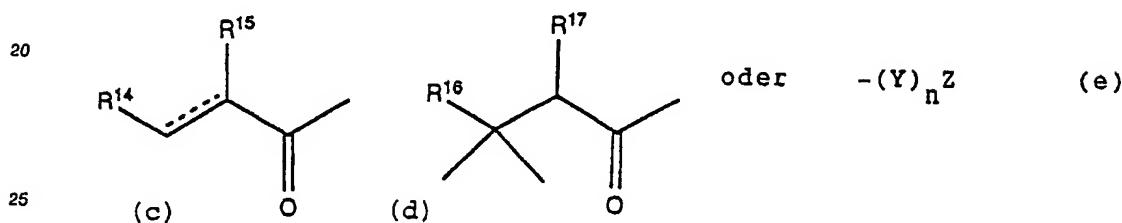
40 (iii) falls R⁸ Hydroxymethyl, Alkyl hydroxymethyl, Cycloalkyl hydroxymethyl, Cycloalkylaminomethyl oder Cycloalkyl carbonyl bedeutet, dann R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ und R⁷ je Hydroxy bedeuten, oder falls R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl bedeuten, dann R⁴ und R⁶ je Wasserstoff und R⁵ Hydroxy bedeuten, und

45 (iv) falls R⁸ Cycloalkylaminomethyl bedeutet, dann R¹⁵ von Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, substituiertem Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertem Aminosulfonylalkyl verschieden ist, in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze dieser Verbindungen,

dadurch gekennzeichnet, dass man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

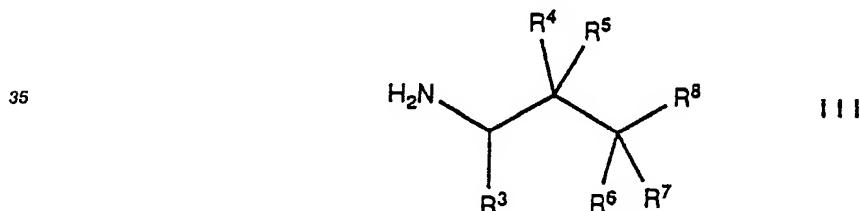


15 worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem die Gruppe

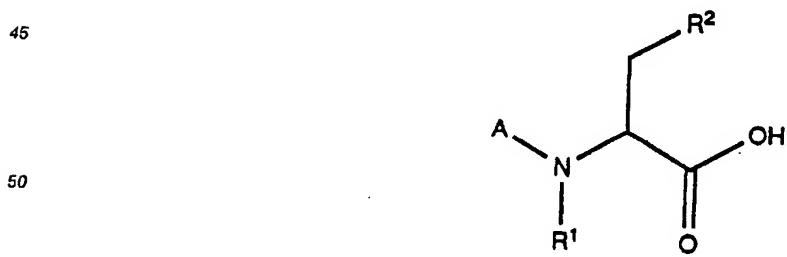


30 worin R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, Y, Z, n und die gestrichelte Linie die oben angegebene Bedeutung besitzen, abgebenden Acylierungsmittel umsetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹, R² und A die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder einem aktivierten Derivat davon umsetzt, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe (e) und Z den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest einer Aminosäure bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin Z Wasserstoff bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Aminosäure umsetzt, oder

5 d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiertes Alkylcarbonyloxy, oder Arylcarbonyloxy, Arylalkylcarbonyloxy, Cycloalkylcarbonyloxy, Heteroarylalkylcarbonyloxy, die Gruppe -OSO₃H oder -PO(OR)₂, worin R Alkyl bedeutet, oder mit einer O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy oder unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbares, durch eine Schutzgruppe substituiertes Amino oder zusammen mit einer cyclischen O-Schutzgruppe geschütztes Hydroxy bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R⁵ und/oder R⁷ Hydroxy oder Amino bedeuten und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem gegebenenfalls durch Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Alkoxy oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituierten Alkanoylierungsmittel oder einem

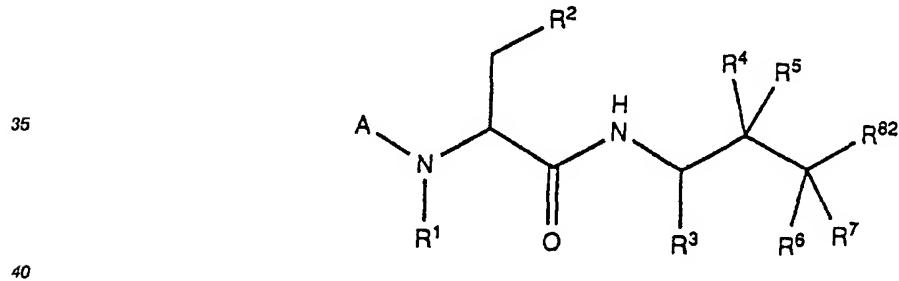
10 Aroylierungs-, Arylalkanoylierungs-, Cycloalkanoylierungs- oder Heteroarylalkanoylierungsmittel, einem Sulfatierungs- oder Phosphorylierungsmittel oder mit einem eine N- und/oder O-Schutzgruppe oder cyclische O-Schutzgruppe bildenden Mittel umsetzt, oder

15 e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R² N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder N-substituiertes, gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel I, worin R² gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-2-yl oder gegebenenfalls C-methyliertes Imidazol-4-yl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem geeigneten Acylierungs-, Alkylierungs-, Arylalkylierungs- bzw. Arylierungsmittel umsetzt, oder

20 f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine freie Aminogruppe enthält und/oder R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, C-methyliertes Imidazol-2-yl, C-methyliertes Imidazol-4-yl oder Pyrazol-3-yl und/oder R⁵ und/oder R⁷ Amino bedeuten und/oder R⁸ eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

25

30



worin R⁸² die gleiche Bedeutung wie R⁸ hat, jedoch noch zusätzlich N-geschütztes Cycloalkylaminomethyl bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens einer von A, R², R⁵, R⁷ und R⁸² eine N-Schutzgruppe enthält, die N-Schutzgruppe(n) abspaltet, und

45 g) erwünschtenfalls ein Gemisch diastereomerer Racemate in die diastereomeren Racemate oder optisch reinen Diastereomeren auf trennt, und/oder

50 h) erwünschtenfalls ein Diastereomerengemisch in die optisch reinen Diastereomeren auf trennt, und/oder

i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin R² von Thioalkyl, Aminocarbonyl und Aminocarbonylmethyl, R³ von Cycloalkylalkylthiomethyl, R¹⁵ und R¹⁷ je von Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertem Phenylsulfonylalkyl und Aminoalkylcarbonylalkyl, Y von Pyridylalanin und Z von 1-Azabicyclo[2.2.2]-octan-3-yl verschieden sind.

55 3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Thiazol-4-yl, Aminocarbonyl oder Aminocarbonylmethyl, R³ Cyclohexylmethyl, substituiertes Cyclohexylmethyl oder Cyclohexenylmethyl, R⁴ und R⁶ je Wasserstoff, R⁵ Hydroxy, Amino oder durch Amino monosubstituiertes

Alkylcarbonyloxy, R⁷ Hydroxy, Amino, durch Amino monosubstituiertes Alkylcarbonyloxy, Azido oder Fluor, R⁸ Alkylhydroxymethyl, Cycloalkylhydroxymethyl oder die Gruppe (b), oder R⁷ und R⁸ zusammen 2-Oxo-3-cycloalkyl-oxazolidin-5-yl, A die Gruppe (c) oder (e), R¹¹ Wasserstoff und R¹² und R¹³ je Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cycloalkyl, R¹⁴ Phenyl oder substituiertes

5 Phenyl, R¹⁵ Alkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonylalkyl, substituiertes Aminocarbonylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Cycloalkylsulfonylalkyl, Cycloalkylalkylsulfonylalkyl, substituiertes Aminoalkylcarbonylalkyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Aminoalkylsulfonylalkyl oder substituiertes Aminosulfonylalkyl, Y den N-terminal mit Z verbundenen, bivalenten Rest von Phenylalanin oder O-Methyltyrosin und Z die Gruppe R⁹-CO-bedeuten, worin R⁹ einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten, gegebenenfalls mit Hydroxy

10 und/oder Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkoxy carbonylamino, Arylalkoxycarbonylamino oder substituiertem Aminocarbonyl funktionalisierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen unsubstituierten oder substituierten heteroaromaticischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, insbesondere den einwertigen, über die Carboxylgruppe gebundenen Rest von Prolin, Pyroglutaminsäure, α -Methylalanin, Aminoäthylglycin, D-Alanin, β -Alanin oder β,β -Dimethylalanin.

15 4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R¹ Wasserstoff, R² Imidazol-4-yl, R³ Cyclohexylmethyl oder 4,4-Difluorcyclohexylmethyl, R⁴ und R⁶ je Wasserstoff, R⁵ und R⁷ je Hydroxy oder Aminomethylcarbonyloxy, R⁸ die Gruppe (b), R¹¹ Wasserstoff, R¹² und R¹³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopropyl oder Cyclobutyl, R¹⁴ Phenyl und R¹⁵ C₁-C₄-Alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonylmethyl, substituiertes Aminocarbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl, substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylcarbonylmethyl, Heterocycloalkylcarbonyloxy, Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl oder substituiertes Amino-C₁-C₄-alkylsulfonylmethyl bedeuten.

20 5. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)- α [(S)- α -[[[(2-Amino-1,1-dimethyl-äthyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid-dihydrochlorid herstellt.

25 6. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)- α [(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]-5-cyanimidazol-4-propionamid herstellt.

30 7. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)- α [(S)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-[(4,4-difluorcyclohexyl)methyl]-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid herstellt.

35 8. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)- α [(5)- α -[(tert-Butylsulfonyl)methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-cyclopropyl-1-(p-fluorbenzyl)-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionamid herstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (S)- α [(S)- α -[(2-Amino-2-methylpropyl)sulfonyl]methyl]hydrocinnamido]-N-[(1S, 2R, 3S)-1-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-2,3-dihydroxypropyl]imidazol-4-propionsäureamid-diacetat herstellt.

40 10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Aminosäurederivat der Formel I in Anspruch 1, in Form eines optisch reinen Diastereomeren, eines Diastereomerengemisches, eines diastereomeren Racemates oder eines Gemisches von diastereomeren Racematen, oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung in eine galenische Darreichungsform bringt.

45 11. Verwendung eines Aminosäurederivates der Formel I in Anspruch 1, in Form eines optisch reinen Diastereomeren, eines Diastereomerengemisches, eines diastereomeren Racemates oder eines Gemisches von diastereomeren Racematen, oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung von Mitteln gegen Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 416 373 A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 90116088.7

⑮ Int. Cl. 5: C07D 233/64, C07D 233/90,
A61K 31/415, C07K 5/02,
C07K 5/06, C07K 5/08,
A61K 37/64

⑭ Anmeldetag: 22.08.90

⑯ Priorität: 04.09.89 CH 3192/89
12.07.90 CH 2336/90

CH-4056 Basel(CH)
Erfinder: Neidhart, Werner, Dr.
Merzhauserstrasse 159A
W-7800 Freiburg im Breisgau(DE)
Erfinder: Ramuz, Henri, Prof. Dr.
Rheinparkstrasse 3
CH-4127 Birsfelden(CH)
Erfinder: Stadler, Heinz, Dr.
Waldhofstrasse 37
CH-4310 Rheinfelden(CH)
Erfinder: Wostl, Wolfgang, Dr.
Im Strick 2
W-7889 Grenzach-Wyhlen(DE)

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.03.91 Patentblatt 91/11

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

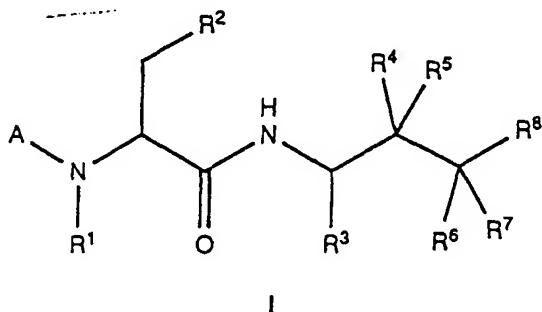
⑯ Vertreter: Kellenberger, Marcus, Dr. et al
Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

⑰ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

⑰ Erfinder: Branca, Quirico, Dr.
Lenzgasse 2

⑯ Aminosäurederivate.

⑯ Die Verbindungen der Formel



EP 0 416 373 A3
worin A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
in Form von optisch reinen Diastereomeren, Diastereomerengemischen, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon hemmen die Wirkung des natürlichen Enzyms Renin und können demnach in Form pharmazeutischer Präparate bei der Bekämpfung

EP 0 416 373 A3

bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwendet werden. Sie können nach verschiedenen, an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 90 11 6088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betreift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 230 266 (ABBOTT LABORATORIES) * Das ganze Dokument; spec. Beispiele 32, 35, 36, 41-43 *	1-3, 10-18	C 07 D 233/64 C 07 D 233/90 A 61 K 31/415
Y	---	1-3, 10-18	C 07 K 5/02 C 07 K 5/06
Y	EP-A-0 309 766 (BANYU PHARM. CO. LTD) * Das ganze Dokument *	1-18	C 07 K 5/08 A 61 K 37/64
---	---	---	---
X	EP-A-0 313 847 (SEARLE & CO.) * Das ganze Dokument *	1-4, 10-18	---
Y	---	4-9	---
X	WO-A-8 704 349 (C.S. DELLARIA) * Das ganze Dokument *	1-3, 10-18	---
Y	---	1-3, 10-18	---
	---	-/-	---
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)			
C 07 D C 07 K A 61 K			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 16-17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	17-02-1992	GROENENDIJK M. S. M.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			



GEBÜHRENPFlichtIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthält bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
nämlich Patentansprüche:
- Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,
nämlich:

siehe Seite -B-

- Alle weiteren Recherchengebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen,
für die Recherchengebühren entrichtet worden sind.

nämlich Patentansprüche: 1-3, 10-18 (teilweise) 4-9

- Keine der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.

nämlich Patentansprüche:



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 11 6088

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.5)
X	WO-A-8 805 050 (ABBOTT LABORATORIES) * Das ganze Dokument; Spezial Beispiel 46 *	1-3, 10- 18	
Y	WO-A-8 805 050 ---	1-3, 10- 18	
P, X	EP-A-0 332 008 (HOFFMANN-LA ROCHE AG) * Das ganze Dokument *	1-18 -----	



MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Rechercheabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Patentansprüche 1-3,10-18 (teilweise):
Verbindungen der Formel 1, worin R8 ist (Alkyl)
Hydroxymethyl, deren Herstellung und Zusammensetzungen.
2. Patentansprüche 1-3,10-18 (teilweise)4-9:
Verbindungen der Formel 1, worin R8 die Gruppe (b)
bedeutet, deren Herstellung und Zusammensetzungen.
3. Patentansprüche 1-3,10-18 (teilweise):
Andere Verbindungen der Formel 1, deren Herstellung und
Zusammensetzungen.

Die zahlreiche und sich akkumulierende Bedeutungen und die unsystematische Weise der Aufzählung der Substituenten im Zusammenhang mit der unklaren Formulierung der Ausnahmen macht eine Feststellung der Umfang der Ansprüche kaum möglich. Trotzdem ist es klar dass die Ansprüche den Stand der Technik in erheblichem Masse überlappen und/oder davon abgegrenzt sind durch Disclaimen. (Siehe z.B. EP 230 266). Die Ansprüche entbehren dann auch ein erforderlich einheitliches Konzept gemeinsam für alle Verbindungen. Als erste erforderlich einheitliche Verbindungsgruppe lässt sich anerkennen die Gruppe von Verbindungen worin R8 ist (Alkyl) Hydroxymethyl.

Angesichts die obengenannte Überwegungen und das Fehlen in der Beschreibung einer deutlichen Angabe von weitere inventive Konzepte ist es der Rechercheabteilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich eine Vollständige Liste von weiteren inventiven Konzepte anzugeben.

Wenn der Anmelder über den Umfang der ersten und zweiten Recherche hinausgehende Patentschutz anstrebt, wird er hiermit gefördert weitere erforderlich einheitliche Verbindungsgruppen zu definieren.

Für jede dieser Gruppe wird eine Recherchegebühr gestellt.